

**Kutaiba Saleh**

**Erweiterung eines Gefäßmodells zur Validierung  
von Gefäßmessalgorithmen in der Retina sowie  
theoretische und experimentelle Untersuchungen  
zu Messfehlerquellen der Gefäßanalyse**



**Erweiterung eines Gefäßmodells zur  
Validierung von Gefäßmessalgorithmen  
in der Retina sowie  
theoretische und experimentelle  
Untersuchungen zu Messfehlerquellen  
der Gefäßanalyse**

Von Kutaiba Saleh



Universitätsverlag Ilmenau  
2009

# Impressum

## **Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Angaben sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Diese Arbeit hat der Fakultät für Informatik und Automatisierung der Technischen Universität Ilmenau als Dissertation vorgelegen.

Tag der Einreichung: 18. August 2008

1. Gutachter: Prof. Dr.-Ing habil. Günter Henning  
(TU Ilmenau)

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. med. (habil.) Hartmut Witte  
(TU Ilmenau)

3. Gutachter: Dr.-Ing. habil. Walthard Vilser  
(IMEDOS GmbH, Jena)

Tag der Verteidigung: 04. Februar 2009

Gedruckt mit Unterstützung des Deutschen Akademischen Austauschdienstes.

Technische Universität Ilmenau/Universitätsbibliothek

**Universitätsverlag Ilmenau**

Postfach 10 05 65

98684 Ilmenau

[www.tu-ilmenau.de/universitaetsverlag](http://www.tu-ilmenau.de/universitaetsverlag)

## **Herstellung und Auslieferung**

Verlagshaus Monsenstein und Vannerdat OHG

Am Hawerkamp 31

48155 Münster

[www.mv-verlag.de](http://www.mv-verlag.de)

ISBN 978-3-939473-49-7 (Druckausgabe)

urn:nbn:de:gbv:ilm1-2009000045

## Danksagung

Zum Gelingen meiner Promotion ist die Hilfe von vielen Personen benötigt worden, dafür sei ihnen an dieser Stelle Dank ausgedrückt.

Großen Dank gilt Herrn Prof. Dr.-Ing. habil. Günter Henning, ehemaliger Leiter des Instituts für Biomedizinische Technik und Informatik (BMTI) der TU Ilmenau für seine fachliche Betreuung und Diskussionsbereitschaft sowie für seine Hilfsbereitschaft und Menschlichkeit, die großen Einfluss auf den Erfolg der vorliegenden Arbeit hatten.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr.-Ing. habil. Walthard Vilser, Leiter der Firma Imedos GmbH, für die zahlreichen Hilfestellungen. Er gab die Anregung zu dieser Arbeit und unterstützte mich bei vielen Fragen weiter. Darüber hinaus gilt den Mitarbeitern dieser Firma großer Dank für ihre Hilfsbereitschaft.

Es sei B. Ulrich Seifert und Axel Fink herzlich gedankt: sie trugen mit vielen Hinweisen und Diskussionen zum Erfolg der Arbeit bei. Weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe, Dietmar Link, Christine Kassner, Patrick Beßler, Sascha Klee, Mathias Klemm, Stefan Schramm und Jens Liebermann möchte ich für die fruchtbare, sehr gute Zusammenarbeit, die angenehme, konstruktive Atmosphäre sowie die großartige Unterstützung und Geduld für meine Fragen in den letzten Jahren, wie auch für die netten Abende und gemeinsamen sportlichen und musikalischen Aktivitäten danken.

Dem DAAD möchte ich für die finanzielle Unterstützung mittels Stipendium danken. Mit dieser Förderung konnte ich meine Konzentration ganz auf diese Arbeit lenken. Besonderer Dank gilt Frau Kläs für ihr Engagement und ihre Freundlichkeit.

Ein weiterer Dank geht an das we4you-Team, meine Deutschlehrerinnen, Ex-Mitbewohner und Bekannten in Deutschland, die mir die deutsche Sprache, Gesellschaft und Kultur näher brachten.

Herzlicher Dank gilt meinem Landsmann in Ilmenau, Iyead, für seine ehrliche Freundschaft und Hilfsbereitschaft.

Der größte Dank geht an meine Frau Maiso für ihre Liebe, Geduld, moralische Unterstützung und ihr Verständnis. Alles zusammen hat mir Kraft gegeben diese Arbeit glücklich zu bewältigen.

Meinen Eltern Mehi-ALdin, Lilia-Gladis sowie meinen Geschwistern Dima, Rima, Okba und GOGO sei an dieser Stelle herzlich gedankt. Sie haben mir meine Ausbildung erst ermöglicht. Ohne ihre Hilfe und Liebe hätte ich nie studieren können.

Kutaiba Saleh

إليكم..... أبي، أمي، أخوتي، زوجتي

أقدم رسالتي هذه

بذوئكم

بدون دعمكم وحبكم، ما كنت لأحصل عليها...

شكراً لكم

قتيبة



## **Zusammenfassung**

Das retinale Gefäßsystem ermöglicht als „diagnostisches Fenster“ in den menschlichen Körper nicht nur diagnostische Aussagen über vaskuläre Augenerkrankungen, sondern ggf. auch Schlussfolgerungen auf systemische Gefäßerkrankungen. Dabei analysiert die retinale Gefäßanalyse vaskuläre Veränderungen insbesondere über die Messung retinaler Gefäßdurchmesser und ihres dynamischen Verhaltens unter unterschiedlichen Mess- und Stimulationsbedingungen. Für retinale Gefäßdurchmessermessungen werden unterschiedliche Messverfahren eingesetzt.

Bei Anwendung dieser Messverfahren bestimmen eine Vielzahl von messtechnischen Parametern (optische Eigenschaften der Messkette, Beleuchtungsparameter...) sowie von biologischen Einflußgrößen (zeitliche und örtliche biologische Variabilität, Kopf- und Augenbewegungen) die Aufnahmebedingungen und sind damit Quellen von Messfehlern.

Objektive Kriterien zur Überprüfung der Messergebnisse bzw. zum Vergleich von Messmethoden können mit Gefäßabbildungsmodellen erarbeitet werden.

Da körperliche Abbildungsmodelle bezüglich ihrer Komplexität und Variabilität nicht sinnvoll mit ausreichender Genauigkeit und hinreichender Praktikabilität realisierbar sind, wird dafür in dieser Arbeit ein numerisches Modell entwickelt. Mit diesem Modell können die Auswirkungen einer Vielzahl von technischen sowie biologischen Einflußgrößen auf die Messergebnisse mit hoher Flexibilität simuliert werden.

Ein vorhandenes numerisches Basismodell wird im Rahmen dieser Arbeit umfassend neu strukturiert, aktualisiert, wesentlich erweitert und implementiert. Dabei wird der Abbildungsvorgang der retinalen Gefäße bis auf das aufgenommene Pixelbild realitätsnah simuliert. Die Modellerweiterung ermöglicht die Betrachtung zusätzlicher Einflussgrößen. Störungen bei der Gefäßdarstellung sowie die optischen Eigenschaften des Blutes (Vene-Arterie) werden dabei berücksichtigt. Außerdem sind weitere Parameter zur Beschreibung der Eigenschaften von Bildsensoren implementiert. Anschließend wurde eine Ausgabemöglichkeit der modellierten Gefäßbilder als Bilddatei geschaffen. Dadurch besteht die Möglichkeit, beliebige Messverfahren auf diese Bilder anzuwenden und die Ergebnisse der Gefäßdurchmessermessungen zu vergleichen.

Mit diesem Modell ist nun eine Evaluierung von Messalgorithmen zur Gefäßdurchmesserbestimmung möglich. Dadurch besteht auch die Möglichkeit, den Einfluss verschiedener Modellparameter auf die Linearität der Messbeziehung isoliert zu erfassen. Dafür werden verschiedene Modellparameter in realen Fundusbildern zur experimentellen Bestimmung ihrer Wertebereiche untersucht. Andere Parameterbereiche werden aus der Literatur entnommen. Innerhalb dieser Wertebereiche werden die Abweichungen der gemessenen Werte von den Sollwerten erfasst und damit der systematische Fehler bzw. eine Korrekturkurve der im Modell integrierten automatischen Messmethode ermittelt. Zusätzlich wird der Einfluss von Änderungen ausgewählter Modellparameter (z. B. Kontrast, Helligkeit, optische Auflösung) auf den Gefäßdurchmesser gezeigt. Der Einfluss der zufälligen Änderungen der Modellparameter wird durch das Modell quantifiziert und systematisch simuliert. Außerdem ermöglicht das Modell durch frei einstellbare Parameter die Bestimmung eines Arbeitsbereiches, in dem das Messverfahren zuverlässig arbeitet. Dadurch können Qualitätsanforderungen an die Fundusabbildung abgeleitet werden, die für ein zu testendes Messverfahren unbedingt erfüllt werden müssen, um die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Messwerte zu gewährleisten.

## **Abstract**

As a „diagnostic window“ the retinal vessel system provides an insight into the human body; it not only delivers diagnostic evidence for vascular eye diseases, but it also allows conclusions reg. systemic vascular diseases. Thereby retinal vessel analysis records vascular changes esp. by measuring retinal vessel diameters and their dynamic response to different measurement and stimulation conditions. Diverse measurement methods are implemented for retinal vessel diameter measurements.

In the application of those measurement methods a multitude of measurement parameters (e. g. the optical properties of the measurement chain, illumination parameters...) as well as biological influencing variables (spatiotemporal biological variability, head and eye movements) are determining the measurement conditions and for this reason are sources of measurement errors.

Objective criteria for the verification of measurement results as well as for comparing different measurement methods can be developed by means of vessel imaging models.

Since physical models – esp. with respect to their complexity and variability – are not reasonably realisable with sufficient accuracy and adequate practicability, in this research work a numerical model has been developed. By use of this model the impact of a multitude of technical and biological influencing variables on the measurement results can be simulated with high flexibility.

In the context of this work an existing numerical basic model has been comprehensively restructured, upgraded, considerably expanded and implemented. Thereby the mapping procedure of the retinal vessels up to the recorded pixel image is simulated close to reality. The model expansion allows for the consideration of additional influencing parameters. Interference in the vessel representation as well as the optical properties of blood (venous, arterial) are taken into consideration in the process. Furthermore additional parameters for specifying the parameters of imaging sensors are implemented. Subsequently an output alternative for the simulated vessel images into an image file has been provided. This opens up the opportunity to apply any measurement methods to these (simulated) images and thus to compare the results of vessel diameter measurements.

By applying this model now an evaluation of measurement algorithms for vessel diameter investigation becomes possible. Thereby now also exists the chance for separately acquiring the influence of different model parameters on the linearity of the measurement relationship. For this purpose different model parameters in real fundus images are analysed for experimentally determining their range of values. Further domains are drawn from the literature. Within these domains the differences between measured values and reference values are recorded and with it the methodical error and a correction function for the in the model integrated automatic measurement method is determined. Additionally, the influence of variations of selected model parameters (e. g. contrast, brightness, optical resolution) on the vessel diameter is demonstrated. The influence of stochastic variations of model parameters can be quantified and systematically simulated by the model. Furthermore, by freely adjustable parameters the model makes the determination of an operational range possible in which the measurement method operates reliably. Thus quality standards for eye fundus imaging can be derived which for a measurement method to be tested should be necessarily met to guarantee the required accuracy and reliability of the measured data.



## Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>I</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>II</b>
<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VIII</b>
<b>Abkürzungs- und Symbolverzeichnis .....</b>	<b>IX</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Problemstellung .....	2
1.2 Zielstellung .....	2
<b>2 Grundlagen .....</b>	<b>4</b>
2.1 Anatomie und Physiologie des Auges .....	4
2.2 Blutversorgung des Auges .....	6
<b>3 Retinale Gefäßanalyse .....</b>	<b>9</b>
3.1 Grundlagen der Gefäßabbildung .....	9
3.1.1 Entstehung des Gefäßprofils .....	9
3.1.2 Reflexstreifen .....	15
3.2 Verfahren zur Bestimmung der Durchmesser .....	22
3.3 Statische und dynamische retinale Gefäßanalyse .....	25
3.3.1 Statische retinale Gefäßanalyse .....	25
3.3.2 Dynamische Gefäßanalyse .....	28
3.3.3 Methodik der Gefäßanalyse .....	29
<b>4 Stand der Wissenschaft und Technik .....</b>	<b>31</b>
4.1 Körperliche Modelle .....	31
4.2 Numerisches Modell .....	33
<b>5 Implementierung des erweiterten numerischen Gefäßmodells .....</b>	<b>36</b>
5.1 Modellstruktur .....	36
5.2 Qualitative und mathematische Beschreibung der Strukturelemente .....	38
5.2.1 Beschreibung des Helligkeitsprofils .....	38
5.2.2 Reflexstreifen .....	45
5.2.3 Profilfilterung (Optische Auflösung) .....	47
5.2.4 Gefäßverlauf .....	48
5.2.4.1 Schräglage .....	49
5.2.4.2 Krümmung .....	50
5.2.5 Digitalisierung .....	51
5.2.5.1 Füllfaktor .....	52
5.2.5.2 Offset .....	53
5.2.6 Rauschen .....	55
5.2.6.1 Rauschquellen .....	55
5.2.6.2 Simulation des Rauschens .....	56
5.2.7 Bildspeicherung .....	57
5.3 Beschreibung der programmtechnischen Umsetzung des Modells .....	58

5.3.1	Parametereingabe .....	60
5.3.2	Darstellung der Helligkeitsprofile und Gefäßabbildungen .....	61
5.3.3	Modellierung und integrierte Messungen mit variablen Parametern .....	62
5.3.4	Einzelmessung des Gefäßes und Speichern der Gefäßabbildung .....	63
<b>6</b>	<b>Wertebereiche der Simulationsparameter der Strukturelemente.....</b>	<b>64</b>
6.1	Gefäßdurchmesser und -kontrast, Extinktionskoeffizient und Hintergrundhelligkeit am Fundus .....	64
6.1.1	Kontrast und Gefäßdurchmesser .....	64
6.1.2	Extinktionskoeffizient .....	69
6.1.3	Hintergrundhelligkeit .....	72
6.2	Relative Breite, Intensität und Lage der Reflexstreifen .....	73
6.3	Optische Auflösung .....	75
6.4	Krümmungsradius und Schräglagewinkel .....	77
6.5	Digitalisierung .....	78
6.5.1	Füllfaktor .....	78
6.5.2	Offset .....	79
6.6	Rauschen .....	80
6.7	Zusammenfassung für die Modellparameterbereiche .....	82
<b>7</b>	<b>Anwendungsbeispiele.....</b>	<b>83</b>
7.1	Validierung der Gefäßdurchmessermessmethoden .....	85
7.1.1	Erstellung der Korrekturkurve bzw. der systematischen Fehler $f_{S(b)}$ für einen automatischen Messalgorithmus .....	87
7.1.2	Berechnung der Messunsicherheit .....	88
7.1.3	Simulation einzelner Modellparametereinflüsse .....	89
7.2	Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Messmethoden .....	94
<b>8</b>	<b>Schlussfolgerungen und Ausblick.....</b>	<b>98</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>101</b>
<b>10</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>105</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Anatomie des Auges; 1: Glaskörper; 2: Aderhaut; 3: Netzhaut; 4: Fovea; 5: Sehnerv; 6: Lederhaut; 7: Hornhaut; 8: Regenbogenhaut (Iris); 9: Pupille; 10: Linse; 11: Kammerwasser; 12: Ziliarkörper. Quelle: Schweitzer Optikverband [SOV 2002] .....	4
Abb. 2: Schematischer Schnitt durch den hinteren Augenabschnitt; 1: Lederhaut; 2: Aderhaut mit Aderhautkapillare; 3: Bruch'sche Membran und Pigmentepithel; 4: Photorezeptoren (erstes Neuron); 5: Bipolarzellen - Äußere Körnerschicht (zweites Neuron); 6: Innere Körnerschicht; 7: Nervenfaserschicht mit den Ganglienzellen (drittes Neuron); 8: Membrana limitans interna; 9: Retinakapillaren.....	5
Abb. 3: Schematische Darstellung der Versorgungssysteme des Auges; 1: Sehnerv; 2: Arteria ophthalmica; 3: hintere Ziliararterie; 4: retinale Zentralarterien; 5: kurze hintere Ziliararterie; 6: lange hintere Ziliararterie; 7: Haller-Zinn-Gefäßkranz; 8: Retina; 9: Sklera; 10: Aderhaut; 11: Vortexvene.....	7
Abb. 4: Lichtwege in den retinalen Gefäßen nach Hammer [5] .....	10
Abb. 5: Die Lichtwege im Auge nach Schweitzer anhand der normalen Fundusbeleuchtung; $R_{sp}$ : an der Gefäßwand spiegelreflektiertes Licht; $R_i$ : an den Blutkörperchen in das Gefäß zurück gestreutes Licht; $R_i$ : an den Blutkörperchen in der Aderhaut gestreutes Licht; $R_i$ : durch das Gefäß durchgehendes Licht; $R_i$ : Reflexion am Augenhintergrund [6] .....	11
Abb. 6: Lichtwege anhand der SLO nach Smith; $\Phi_0$ : Beleuchtung; $\Phi_{media}$ : Am Augenmedian reflektiertes Licht; $\Phi_{glint}$ : An der Gefäßwand direkt reflektiertes Licht; $\Phi_{bs}$ : An den Blutkörperchen zurück gestreutes Licht; $\Phi_s$ : An den Blutkörperchen nach vorne gestreutes Licht $\Phi_{sp}$ : Durch das Gefäß einmal durchgehendes Licht $\Phi_{dp}$ : Durch das Gefäß zwei mal durchgehendes Licht; $\Phi_{diff}$ : an der Aderhaut lateral diffus reflektiertes Licht; ILM: intra limitans Membran; RPE: Retinales Pigmentepithel [7] .....	12
Abb. 7: Ein Laserstrahl läuft durch ein retinales Gefäß und wird diffus lateral auf den reflektierenden Schichten des Fundus reflektiert bei kleiner PSF [7].....	13
Abb. 8: Reflexstreifen auf den retinalen Arterien und Venen und ein Gefäßprofil, in dem die Reflexstreifen nach Olaf Brinckmann-Hansen's Beschreibung zu sehen sind .....	15
Abb. 9: Vereinfachendes Modell aufgrund der Berechnung der Einflüsse der Brechungsindizes und der Dicke der das Gefäß umgebenden Schichten; $R_p$ : Radius der Pupille; $R_B$ : äußerer Radius des Beleuchtungsringes = 3 mm; L: der Abstand zwischen der Pupille und dem Gefäßzentrum. Die hier dargestellten Größen repräsentieren nicht die realen Größen im menschlichen Auge [12].....	17
Abb.10: Veranschaulichung der Entstehung der Reflexstreifen und ihre maximale Breite anhand eines vereinfachten Modells. Die Beleuchtung erfolgt durch die dargestellte Apertur. Links: Darstellung der maximalen Reflexstreifenbreite. Rechts: Darstellung der Beleuchtung von einem beliebigen Punkt. Die hier gezeigten Größen repräsentieren nicht die realen Größen im menschlichen Auge [13]. .....	18
Abb. 11: Theoretisches Intensitätsprofil und Breite der Reflexstreifen auf einem zylindrischen Gefäß. Die Breite wurde beim halben Maximum nach Brinckmann-Hansen entnommen [13]. .....	18
Abb. 12: Lichtreflexion auf der rauen, zylindrischen Oberfläche der Blutsäule. Der diffuse Effekt verbreitert den Reflexstreifen aufgrund der zusätzlichen Reflexion, deren Einfallswinkel größer ist als bei der direkten Reflexion auf einer glatten zylindrischen Oberfläche [13].....	20
Abb. 13: AVR-Bestimmung durch das VesselMap-Messverfahren der Firma Imedos im Einzelfundusbild (Rot: Arterien, Blau: Venen). Der Messbereich liegt zwischen zwei- und dreimal dem Papillenradius vom Papillenmittelpunkt .....	26
Abb. 14: Funktionsbilder; Relativer Segmenteller Widerstandindex (blau: geringer Widerstand; rot: hoher Widerstand; grün: Mittel des Widerstandes über dem Gefäßabschnitt; a: Beispiel Glaukomaug mit häufigen Kaliberschwankungen und Engstellen (Pfeile); b: gesundes Auge mit normalen Kaliberschwankungen) [31] .....	27
Abb. 15: System für die dynamische Gefäßanalyse (schematisch).....	29

Abb. 16: Schematische Darstellung des Modells für Auge und Gefäß. Eine Mikropipette wird als Gefäß verwendet. Eine Spektralplatte und Aluminiumschicht entsprechen der reflektierenden retinalen Schichten. Die Plano-Konvexlinse simuliert die Reflexion an Kornea und Augelinse [33].	32
Abb. 17: Das Prüftarget. Beim AOI ist zu sehen, wie der Grauwert der Pixel durch die Schwarzverchromung erreicht wird.	33
Abb. 18: Ein Beispiel für das durch das numerische Modell simulierte Gefäßhelligkeitsprofil und einen Gefäßabschnitt	34
Abb. 19: Modellstruktur. Die dunklen Rechtecke stellen die Erweiterungen dar, die dem vorhandenen Modell hinzugefügt wurden.	37
Abb. 20: Reflexion des Fundus mit eingebettetem Gefäß (Durchmesser 50 $\mu\text{m}$ ) bei 548 nm, Monte-Carlo-Simulation und Lambert-Beer-Gesetz [36].	39
Abb. 21: Quotienten aus der Gefäßreflexion (Mittelwert aller Pixel auf dem Gefäß) und der Umgebungsreflexion; Extinktionsmodell (Lambert-Beer) vs. Monte-Carlo-Simulation. [36]	40
Abb. 22: Gefäßprofilentstehung anhand von Lichtextinktion durch das Blut im retinalen Gefäß nach dem Lambert-Beer-Gesetz; R: Radius; S(r): Dicke der Blutschicht	41
Abb. 23: Spektren der Extinktionskoeffizienten des Oxy- und Desoxyhämoglobins [37]	43
Abb. 24: Spektren der Extinktionskoeffizienten des arteriellen und venösen Bluts mit der Sauerstoffsättigung in den Arterien (95 %) und Venen (55 %) und der Hämoglobinkonzentration 8,46 mmol/L.	44
Abb. 25: Darstellung der Reflexstreifen; $B_{\text{Gef}}$ : Gefäßbreite; $I_{\text{Gef}}$ : Gefäßintensität; $B_{\text{Ref}}$ : relative Breite der Reflexstreifen; $I_{\text{Ref}}$ : relative Intensität der Reflexstreifen; $Z_{\text{Gef}}$ : Gefäßzentrum; $Z_{\text{Ref}}$ : Reflexzentrum; $V_{\text{Ref}}$ : Verschiebung des Reflexes vom Gefäßzentrum.	46
Abb. 26: Simulation der optischen Auflösung; a: eingegebene optische Auflösung bzw. Fensterbreite des Mittelwertfilters; rot: das Gefäßprofil nach dem Einsatz des Effekts der optischen Auflösung	48
Abb. 27: Schräglage der retinalen Gefäße in der Realität und im Modell; Modellierung einer Gefäßspur mit dem Winkel $\alpha$ bzgl. der CCD-Linie	49
Abb. 28: Krümmung der retinalen Gefäße in der Realität und im Modell, kreisförmige Spur mit dem Krümmungsradius $R_{\text{Kr}}$	51
Abb. 29: Digitalisierung des zweidimensionalen Gefäßpunktbilds $B_p$ urch das Raster $R_{\text{CCD}}$ ; $P_R$ : ein Pixel im $R_{\text{CCD}}$ ; $A_{\text{p}}$ : die gesamte Fläche des $P_R$ ; $A_{\text{sem}}$ : die lichtempfindliche Fläche des $P_R$ ; $P_{(sp,z)}$ : ein Pixel im digitalisierten Gefäßbild mit den Koordinaten $sp, z$ .	52
Abb. 30: Geometrische Darstellung eines CCD-Rasterpixels in der Realität und mit dem Modell Füllfaktor	53
Abb. 31: Darstellung des Offsets zwischen dem Gefäß und dem CCD-Raster; $Z_{\text{Gef}}$ : die Mittellinie des Gefäßes bzw. Gefäßprofils; $K_p$ : die Pixelkante	54
Abb. 32: Vergleich des Rauschens in Realität und Modell. Beispielhaft wird ein Fundusbereich von 80x80 Pixeln modelliert.	57
Abb. 33: Gefäßbild. Damit können beliebige Messverfahren auf ihre Genauigkeit überprüft werden.	58
Abb. 34: Programmtechnische Struktur des Abbildungsmodells.	59
Abb. 35: Untersuchungsablauf zur Bestimmung des Zusammenhangs (Kontrast-Durchmesser)	65
Abb. 36: Auswahl der Gefäße und manuelle Bestimmung der Durchmesser (Abstand zwischen zwei gelben Punkten). Die blaue Linie ist die Mittellinie der Gefäßsegmente, welche durch Anfangs- und Endpunkte (rot) begrenzt sind.	65
Abb. 37: Ermittlung der Gefäßprofile. Referenzprofil eines Gefäßsegments (links); Gefäßprofile entlang des Segments (rechts); Gefäßprofile (mitte) Rot: Mittelwert; Grün: Referenzprofil; Gelb: örtlich korrigiertes Profil.	66
Abb. 38: Histogramm der untersuchten retinalen Venen- und Arterien Durchmesser	67
Abb. 39: Experimenteller Zusammenhang (Kontrast-Durchmesser) in realen Arterien und Venen	68
Abb. 40: Kontrastbereiche in Abhängigkeit von den Durchmesserklassen	68
Abb. 41: Spektrale Bestimmung der Schwerpunktwellenlänge anhand der Spektren der Beleuchtungslampe (gelb), des Beleuchtungsfilters (dunkelgrün) für das Filter1 (oben) und das Filter2 (unten), der Transmission des Blutes (Arterien: rot, Venen: blau), der Transmission der Augenmedien (hellgrün) und des CCD-Grünkanalfilters (türkis). Dem Schwerpunkt des gewichteten Spektrums (schwarz) entspricht die Schwerpunktwellenlänge.	70
Abb. 42: Abweichung des Zusammenhangs (Kontrast-Durchmesser) zwischen Modell und Realität.	71
Abb. 43: Bestimmung der Hintergrundhelligkeit	72
Abb. 44: Histogramm der durch zwei Methoden gemessenen Hintergrundhelligkeit aus Fundusbildern.	73

---

Abb. 45: Bestimmung der relativen Breite, Intensität und Verschiebung der Reflexstreifen in realen retinalen Gefäßen.....	74
Abb. 46: Histogramme der relativen Breite, Intensität und Verschiebung in Klassenbreite von 0,05 in den retinalen Arterien und Venen.....	75
Abb. 47: Darstellung der Beugungsradien in Abhängigkeit vom Pupillendurchmesser bezogen auf den Augenhintergrund (Parameter: Akkommodationszustand bzw. Wellenlänge) [40].....	76
Abb. 48: Prinzipielle Grenze der optischen Auflösung (Parameter: Wellenlänge, Akkommodationszustand) [40].....	77
Abb. 49: Einfluss des Füllfaktors (FF) auf das digitalisierte Gefäßprofil. (Gefäßdurchmesser 80 µm; Abbildungsmaßstab 6,7 µm/Pixel) [42] .....	79
Abb. 50: Einfluss des Offsets auf das digitalisierte Gefäßprofil. (Gefäßdurchmesser 80 µm, Abbildungsmaßstab 6,7 µm/Pixel) [42] .....	80
Abb. 51: Bestimmung des Rauschfaktors aus einem gefäßfreien Fundusbereich .....	81
Abb. 52: Histogramm der gemessenen Rauschfaktoren in realen Fundusbildern .....	81
Abb. 53: Entstehung der idealen und realen Helligkeitsprofile bei der Darstellung der Gefäßabbildung [15].....	83
Abb. 54: Korrekturkurve bezüglich des integrierten Messalgorithmus.....	87
Abb. 55: Einfluss des Kontrasts bzw. des Extinktionskoeffizienten.....	90
Abb. 56: Einfluss der Helligkeitsänderungen .....	91
Abb. 57: Einfluss der optischen Auflösung .....	92
Abb. 58: Einfluss des Offsets .....	93
Abb. 59: Manuelle Messung (Abstand zwischen zwei gelben Punkten) und automatische Messung in einem Gefäßabschnittsbild von 100x100 Pixeln .....	95
Abb. 60: Reproduzierbarkeit der Messmethoden bei unterschiedlichen Durchmessern.....	96

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einflussfaktoren auf die Intensität und Breite der Reflexstreifen .....	21
Tabelle 2: Modellparameter .....	60
Tabelle 3: Durchmesserwerte der realen retinalen Arterien und Venen in $\mu\text{m}$ .....	67
Tabelle 4: Schwerpunktwellenlängen und die entsprechenden Extinktionskoeffizienten .....	70
Tabelle 5: Bereiche der relativen Breite, Intensität und Verschiebung der Reflexstreifen .....	74
Tabelle 6: Abbildungsmaßstab von Fundusaufnahmesystemen bezüglich der Funduskamera, Feldwinkel und CCD-Kamera sowie der Größe der verwendeten CCD-Sensoren [datasheet] .....	78
Tabelle 7: Experimentelle und theoretische Bereiche der Modellparameter .....	82
Tabelle 8: Parameterliste der Korrekturkurvenberechnung .....	88
Tabelle 9: Standardabweichungen gemäß der Modellparameter .....	89
Tabelle 10: Modellparameterwerte für den Bildersatz für den Vergleich .....	94
Tabelle 11: Reproduzierbarkeit der Messmethoden bei unterschiedlichen Messbedingungen bzw. Modellparametern .....	96

## Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

<b>AMD</b>	Age-related Macular Degeneration
<b>ARIC</b>	Atherosclerosis Risk In Communities Study
<b>AVR</b>	Arteriole-to-Venule Ratio
<b>CCD</b>	Charge-Coupled Device
<b>CRAE</b>	Central Retinal Arterial Equivalents
<b>CRVE</b>	Central Retinal Venular Equivalents
<b>DVA</b>	Dynamic Vessel Analyser
<b>EOX</b>	Eye OXimeter
<b>FWHM</b>	Full Width Half Maximum
<b>ILM</b>	Inner Limiting Membrane
<b>PSF</b>	Point Spread Function
<b>RPE</b>	Retinal Pigment Epithelium
<b>RVA</b>	Retinal Vessel Analyzer
<b>SLO</b>	Scanning-Laser-Ophthalmoskop
<b>SLRF</b>	Sliding Linear Regression Filter
<b>SQP</b>	Sequential Quadratic Programming

### Symbolverzeichnis

<b><math>a</math></b>	Optische Auflösung
<b><math>A_{pix}</math></b>	Pixelfläche
<b><math>A_{sens}</math></b>	Lichtempfindliche Fläche eines Pixels
<b>CCD-R</b>	CCD-Raster
<b><math>C_{HB}</math></b>	Hämoglobinkonzentration
<b><math>C_{HHB}</math></b>	Deoxyhämoglobinkonzentration
<b><math>C_{O_2HB}</math></b>	Oxyhämoglobinkonzentration
<b><math>C_X, C_Y</math></b>	Breite und Länge des CCD-Rasters
<b><math>d_A</math></b>	Arterienradius
<b><math>D_m, D_{Ist}</math></b>	Messwert des Gefäßdurchmessers
<b><math>D_{m,R}</math></b>	Messwert des Gefäßdurchmessers bei Referenzwert eines Modellparameters
<b><math>d_V</math></b>	Venendurchmesser
<b><math>f_{S(b)}</math></b>	Bekannter systematischer Fehler
<b><math>f_{S(unb)}</math></b>	Unbekannter systematischer Fehler
<b><math>H, h_{max}</math></b>	Augenhintergrundhelligkeit bzw. Gefäßumgebungshelligkeit
<b><math>h_{min}</math></b>	Helligkeit der Gefäßmitte
<b><math>I_0</math></b>	Gefäßintensität
<b><math>I_r, I_{Ref}</math></b>	Reflexstreifenintensität

---

$k$	Kontrast
$k_A$	Arterienkontrast
$K_P$	Kante eines CCD-Rasterpixels
$Kr$	Gefäßkrümmung
$k_V$	Venenkontrast
$L$	Abstand zwischen Pupille und Gefäßzentrum
$m$	Modellraster
$M(\lambda)$	Gewichtetes Spektrum
$n$	Exponenten der wellenlängenabhängigen Streuung
$n_e$	Brechungsindex der Erythrozyten
$n_p$	Brechungsindex des Plasmas
$O_2S$	Sauerstoffsättigung
$Off_x$	Offset Richtung x
$Off_y$	Offset Richtung y
$P_R$	Rasterpixel
$R$	Reflektivität oder Gefäßradius
$r$	Abstand zur Gefäßmitte
$R_B$	Äußerer Radius des Beleuchtungsrings
$R_b$	Radius des Beugungsscheibchens
$Rf$	Rauschfaktor
$R_g$	Reflexion am Augenhintergrund
$R_i$	Intern reflektiertes (zurückgestreutes) Licht
$R_i$	Extern reflektiertes Licht
$R_{Kr}$	Krümmungsradius
$R_P$	Radius der Pupille
$R_{sp}$	Direkt reflektiertes Licht
$R_T$	Transmittiertes Licht
$S$	Streuungsfaktoren der Erythrozyten
$S(r)$	Dicke der Blutschicht
$s, \chi$	Geometriefaktor
$sp, z$	Variablen zur Pixelposition im CCD-Raster
$t_{p,m}$	Wahrscheinlichkeitsfaktor
$U$	Messunsicherheit
$V_{Ref}$	Reflexstreifenverschiebung
$W_0$	Gefäßbreite
$w_1, w_2, w_3$	Wichtungsfaktoren
$W_r, B_{Ref}$	Reflexstreifenbreite
$X_{pix}, Y_{pix}$	Breite und Länge der gesamten Fläche eines CCD-Rasterpixels
$X_{sens}, Y_{sens}$	Breite und Länge der lichtempfindlichen Fläche eines CCD-Rasterpixels
$Z_{Gef}$	Gefäßzentrum
$Z_{Ref}$	Reflexzentrum
$\Delta x, \Delta y$	Abstände zwischen der lichtempfindlichen Fläche und den Kanten eines Pixels
$\mu$	Extinktionskoeffizient
$\alpha$	Winkel des Gefäßverlaufes bezüglich der Lage der CCD-Matrix
$\epsilon_{HB}$	Extinktion des Hämoglobins
$\epsilon_{HHB}$	Extinktion des Deoxyhämoglobins
$\epsilon_{O_2B}$	Extinktion des Oxyhämoglobins
$\lambda_{Sch}$	Schwerpunktwellenlänge

---



$\sigma$	Standardabweichung der Messwertfolgen eines Gefäßes
$\Phi_0$	Beleuchtung
$\Phi_{bs}$	An den Blutkörperchen zurück gestreutes Licht
$\Phi_{diff}$	An der Aderhaut lateral diffus reflektiertes Licht
$\Phi_{dp}$	Durch das Gefäß zweimal durchgehendes Licht
$\Phi_{dr}$	Das direkt reflektierte Licht
$\Phi_f$	Licht entspricht dem Gefäßumgebung
$\Phi_{glint}$	An der Gefäßwand direkt reflektiertes Licht
$\Phi_{media}$	An den Augenmedien reflektiertes Licht
$\Phi_s$	An den Blutkörperchen nach vorne gestreutes Licht
$\Phi_{sp}$	Durch das Gefäß einmal durchgehendes Licht
$\Phi_v$	Das Licht entspricht dem Gefäßzentrum



## **1 Einleitung**

Viele Augenerkrankungen mit hohem Erblindungsrisiko, wie z.B. Glaukom, diabetische Retinopathie, Altersbedingte Makuladegeneration (AMD) und Verschlusserkrankungen haben ihren Ursprung in einer krankhaften Veränderung der Netzhaut. Dabei werden, je nach Erkrankung, bestimmte Zellschichten der Retina angegriffen, sodass ihre Funktion gestört ist. Die Ursachen dafür sind vielfältig und Gegenstand zahlreicher internationaler Forschungsvorhaben. Bei bestimmten Krankheitsbildern hat sich in den letzten Jahren bestätigt, dass retinale Durchblutungsstörungen als eine wichtige Ursache für bestimmte Netzhauterkrankungen angesehen werden können.

Die Untersuchung der Netzhaut kann daher mit Hilfe der retinalen statischen und dynamischen Gefäßanalyse auf eine Untersuchung der lokalen Mikrozirkulation im Bereich der Retina erweitert werden. Dies ermöglicht einen Zugang zu medizinischem Neuland mit sehr hohem Potenzial für die Früherkennung, das Risikoscreening und die Beurteilung vasoaktiver Medikamentenwirkungen. Das führt letztlich zur Senkung der Erblindungsrate und zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität.

Des weiteren ermöglicht der enge Zusammenhang zwischen Veränderungen des retinalen Gefäßsystems und systemischen Gefäßveränderungen, das Auge in einem nicht-invasiven und routinefähigen Verfahren als Fenster zur Untersuchung systemischer Gefäßveränderungen und vasoaktiver Therapiewirkungen zu benutzen. Das betrifft unter anderem solche bedeutenden Erkrankungen wie Hypertonie, Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, zerebrale und periphere Durchblutungsstörungen sowie die Erfassung von generellen Risikofaktoren und Altersvorgängen.

Eine etablierte Basis für die Untersuchung der Netzhaut sowie der retinalen Mikrozirkulation ist die bildhafte Darstellung der Retina, welche die Möglichkeit bietet, die Messungen im Bereich der Mikrozirkulation (z.B. Gefäßdurchmesser) durchführen zu können. Die Qualität der Netzhautabbildung sowie die Zuverlässigkeit und die Messgenauigkeit der auf diese Netzhautbilder zugreifenden Messverfahren sind daher von entscheidender Bedeutung für die Diagnosemöglichkeiten bzw. die Bewertungsaussagen des Ophthalmologen.

Der Themenbereich der Promotion ist ausgerichtet auf die Erweiterung eines numerischen Gefäßmodells. Dadurch soll die Bildqualität hinsichtlich der Fehlerquellen des Abbildungssystems im Bereich der Beleuchtung, des optischen Übertragungsweges, der Bildwandlung (z.B. mittels CCD-Kameras) und der Bilddarstellung am Arbeitsplatz des Ophthalmologen analysiert und ihre Einflüsse auf die Messgenauigkeit der Messverfahren bestimmt werden.

## **1.1 Problemstellung**

Die Qualität der Netzhautabbildung sowie die Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit der Messverfahren bei der retinalen Gefäßanalyse bilden die Grundlage für alle nachfolgenden diagnostischen oder messtechnischen Auswertungen. Dies bedeutet einerseits, dass die Fehler, welche durch die Abbildung der Retina entstehen, sich in der weiteren Verarbeitungskette fortsetzen und zu Messfehlern des Gesamtsystems führen. Andererseits müssen die Messalgorithmen idealerweise gegen die Fehlereinflüsse besonders unempfindlich sein.

Die retinalen Gefäße gehören zur Mikrozirkulation. Dieser Gefäßbereich mit Durchmessern unter 300  $\mu\text{m}$  ist nur mit mikroskopischer Auflösung erfassbar. Insbesondere die Messung dynamischer Vorgänge im Bereich weniger Mikrometer stellt eine messtechnische Herausforderung dar. Dabei treten verschiedene Probleme auf, welche sowohl die Gefäßabbildung als auch die Bestimmung einer definierten Messbeziehung beeinflussen können. Diese können als biologische und technische Probleme klassifiziert werden.

Astigmatismus, Keratokonus und die Veränderungen des Akkommodationszustands führen zu Änderungen des Abbildungsmaßstabs. Weiterhin rufen Medientrüben im Auge, Augen- und Kopfbewegungen und die sich damit ständig ändernden Aufnahmebedingungen Kontrast- und Helligkeitsveränderungen in den Fundusabbildungen hervor. Diese treten als biologische Probleme bei der Fundusbildentstehung auf. Bei der Fundusaufnahme verursachen beispielsweise die spektrale Empfindlichkeit, das Rauschen und der Offset des Sensors Unsicherheiten und gelten als technische Probleme.

Die örtlichen und zeitlichen Veränderungen der retinalen Gefäße in Form von Pulsation und Vasomotorik gelten auch als biologische Probleme bei der Bestimmung der definierten Messbeziehung. Dabei treten weitere Probleme auf, etwa die zuverlässige Lokalisierung der Gefäße und die Bestimmung der Punkte, welche dem Gefäß tatsächlich entsprechen. Diese Probleme können erhebliche Messfehler verursachen und im ungünstigsten Fall zu einer falschen Diagnose oder ungenauen Bewertungen führen. Daher müssen ihre Einflüsse sorgfältig untersucht und Möglichkeiten zur Fehlerminimierung aufgezeigt werden.

## **1.2 Zielstellung**

Es soll ein Modell zur Nachbildung der Netzhautgefäße in Fundusbildern in Abhängigkeit von verschiedenen biologischen und technischen Einflussgrößen erstellt werden. Dieses Modell soll zur Lösung der benannten Probleme beitragen.

Mit dem Gefäßabbildungsmodell sollen sich nicht nur Messalgorithmen auf ihre Genauigkeit und Reproduzierbarkeit prüfen lassen, sondern es soll auch erkennbar werden,

welchen Einfluss die verschiedenen Modellparameter auf die Linearität der Messbeziehung haben. Dadurch können die Fehlerquellen und ihre Zusammenhänge mit Fehlern quantitativ und qualitativ erfasst werden. Nicht zuletzt soll das Modell die Möglichkeit bieten, einen Vergleich der verschiedenen Messverfahren durchführen zu können.

Da ein optisch abbildbares Target, welches die Verhältnisse am Augenhintergrund realisiert, nur mit sehr großem Aufwand realisierbar ist, wurde von Vilser und Münch ein numerisches Abbildungsmodell, das den Abbildungsvorgang der Augenhintergrundgefäße auf das aufgenommene Pixelbild beinhaltet, entwickelt [1].

Aufbauend auf diesem Modell soll eine umfassende Neustrukturierung realisiert werden. Weitere Parameter zur Beschreibung der Eigenschaften von Bildsensoren sollen implementiert und zusätzliche Einflussgrößen beim Abbildungsvorgang berücksichtigt werden. Die Wertebereiche verschiedener Modellparameter sollen in realen Fundusbildern untersucht werden. Schließlich werden Beispielanwendungen des erweiterten Modells vorgestellt.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Anatomie und Physiologie des Auges

Das Auge wird anatomisch in einen vorderen und einen hinteren Augenabschnitt unterteilt. Zu den Strukturen des vorderen Augenabschnittes zählen Hornhaut (Kornea), Regenbogenhaut (Iris), Kammerwasser und die Linse. Zum hinteren Augenabschnitt gehören drei Augenhäute, welche dem Glaskörper des Auges außen aufliegen. Diese werden von der Netzhaut, der Aderhaut und der Lederhaut (Sklera) gebildet [2], wie in Abb. 1 dargestellt wird.

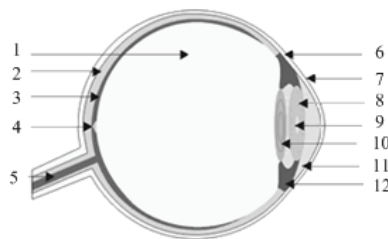


Abb. 1: Anatomie des Auges; 1: Glaskörper; 2: Aderhaut; 3: Netzhaut; 4: Fovea; 5: Sehnerv; 6: Lederhaut; 7: Hornhaut; 8: Regenbogenhaut (Iris); 9: Pupille; 10: Linse; 11: Kammerwasser; 12: Ziliarkörper. Quelle: Schweitzer Optikverband [SOV 2002]

Anatomie und Funktion der Augenschichten des hinteren Augenabschnittes sollen in diesem Abschnitt kurz erläutert und in Abb. 2 dargestellt werden [3].

**Die Lederhaut** bildet zusammen mit der Hornhaut die äußere Augenhaut. Die weiße Farbe der Sklera beruht auf der dichten Lage zugfester Fasern. Diese sorgen für mechanische Belastbarkeit der Sklera, die wegen des Augeninnendrucks und des Zugs der Augenmuskeln notwendig ist.

**Die Aderhaut** ist eine gefäß- und pigmentreiche Schicht. Ihre Aufgabe ist es, die ihr innen anliegenden Rezeptoren der Netzhaut zu ernähren. Sie besteht aus mehreren Schichten. Ihre äußerste Schicht besteht aus Bindegewebe und Pigmentzellen. Nach innen folgt die Hauptschicht, die ein dichtes arterielles und venöses Gefäßnetz enthält, welches in große und mittlere Gefäßschichten unterteilt ist. Eine weitere Schicht ist die Kapillarschicht mit einem Kapillarnetz, welches die angrenzenden Netzhautschichten ernährt.

**Die Bruch'sche Membran** besteht aus mehreren Schichten. Ihre wesentliche Aufgabe besteht in der Vermittlung des Transports der Substrate zwischen retinalem Pigmentepithel und den Aderhautkapillaren. Veränderungen in der Bruch'schen Membran haben wahrscheinlich wesentlichen Anteil an der Entstehung altersabhängiger Netzhauterkrankungen.

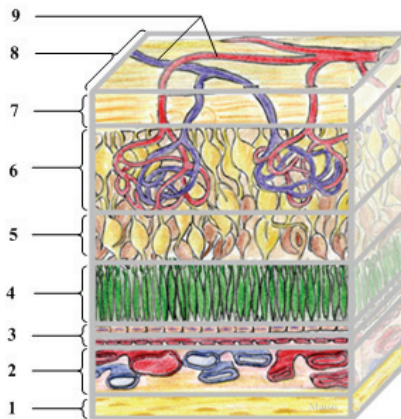


Abb. 2: Schematischer Schnitt durch den hinteren Augenabschnitt; 1: Lederhaut; 2: Aderhaut mit Aderhautkapillare; 3: Bruch'sche Membran und Pigmentepithel; 4: Photorezeptoren (erstes Neuron); 5: Bipolarzellen - Äußere Körnerschicht (zweites Neuron); 6: Innere Körnerschicht; 7: Nervenfaserschicht mit den Ganglienzellen (drittes Neuron); 8: Membrana limitans interna; 9: Retinakapillaren

**Das Pigmentepithel** besteht aus einer einzelligen Schicht zwischen Netzhaut und Bruch'scher Membran. Die Zellen sind mit 'tight junctions' fest verbunden. Die Einlagerung von Melaningranula in den retinalen Pigmentepithelzellen sorgt für die Pigmentierung und dient der Verminderung der Lichtstreuung innerhalb des Auges. Nach außen bilden die Basalmembranen der Pigmentepithelzellen die innerste Schicht der Bruch'schen Membran, Dadurch erfolgt der Substrataustausch zwischen Pigmentepithelzellen und Aderhautkapillaren.

**Die Netzhaut** besteht aus verschiedenen Schichten, die entweder aus den Zellkörpern der neuronalen Zellen oder den Verbindungen der Zellausläufer der Nervenzellen gebildet werden.

Diese Schichten werden im Folgenden von außen nach innen kurz beschrieben. Nach dem Pigmentepithel kommen drei hintereinander geschaltete Neurone, welche für die Reizweiterleitung in der Netzhaut verantwortlich sind. Die Photorezeptoren bilden das erste Neuron. Das zweite Neuron wird von den Bipolarzellen gebildet, welche sich in äußere und innere Körnerschicht unterteilen. Das dritte Neuron wird von den Ganglienzellen gebildet. Die Ganglienzellen begrenzen mit ihren Axonen die Netzhaut zum Glaskörper hin. Es treffen sich 1,1 Millionen Axone aller Ganglienzellen an der Papille und bilden den Sehnerv. Zu erwähnen sind spezielle Gliazellen, die sich in der Netzhaut befinden. Diese reichen senkrecht durch alle retinalen Schichten und befestigen somit die Netzhaut. Sie sind an der Ionenverteilung während des Erregungsprozesses beteiligt und bilden zwei Grenzschichten (Membrana limitans interna und externa).

Da die Netzhaut transparent ist, kann das Licht durch alle Netzhautschichten dringen und die Photorezeptoren erreichen. Diese bestehen aus ca. 7 Millionen Zapfen (höchste Sensitivität bei heller Beleuchtung, Tagsehen und Farbsehen) und ca. 120 Millionen Stäbchen (höchste Sensitivität bei schwacher Beleuchtung, Nachtsehen). Die Photorezeptoren werden in der Netzhautperipherie aus Stäbchen und Zapfen gebildet. In der Mitte des hinteren Augenpols liegt der gelbe Fleck (Fovea), wo sich die Stelle des schärfsten Sehens befindet. Sie enthält nur Zapfen. Dabei ist jeder Zapfen nur mit einer bipolaren Zelle und einer Ganglienzelle verschaltet. Das führt zu einem guten Auflösungsvermögen.

Die Photorezeptoren treten als Signalvermittler auf. Sie wandeln die Energie des Lichtes in elektrische Potenziale um, die dann im neuronalen Netzwerk der Netzhaut weiter verarbeitet werden, bevor sie zum Gehirn weitergeleitet werden.

## 2.2 Blutversorgung des Auges

### Gefäßsysteme des Auges

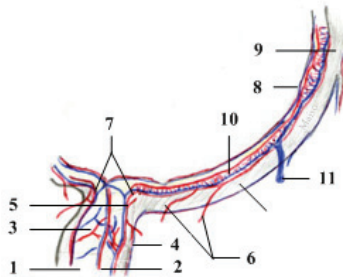
Die Arteria ophthalmica, die ein Ast der Arteria carotis interna (innere Halsschlagader) ist, tritt mit dem Sehnerv in die Augenhöhle ein und versorgt den Augapfel, die Augenmuskeln, die Tränendrüse sowie einen Teil der Nasenhöhle und der Schleimhaut mit Blut.

Das Auge wird von zwei Gefäßsystemen versorgt. Das erste ist das Gefäßsystem der Retina und das zweite ist das Gefäßsystem der Uvea. Dabei besteht die Uvea aus der Aderhaut als wesentlichem Teil, dem Ziliarkörper und der Iris. Die beiden Gefäßsysteme stammen von der Arteria ophthalmica ab [4], wie in Abb. 3 dargestellt wird.

**Das Gefäßsystem der Retina** wird von der retinalen Zentralarterie versorgt. Diese tritt mit dem Sehnerv in den Augapfel ein und teilt sich auf der Papille in einen oberen und einen unteren Ast, von denen sich jeder wiederum in einen nasalen und einen temporalen Zweig so



aufteilt, dass es vier retinale Arterien gibt. Daraus entspringen die retinalen Arteriolen, welche noch in der Nervenfaserschicht liegen. Daraus werden die Kapillarnetze gebildet, welche bis zum ersten Neuron der Retina vordringen. Dieser retinale Kreislauf vereinigt sich wieder an der Papille und verlässt das Auge über die retinale Zentralvene. Dabei verlaufen die retinalen Venen mehr oder weniger parallel zu den retinalen Arterien. Diese retinalen Gefäße sind für die vorliegende Arbeit von besonderem Interesse.



**Abb. 3: Schematische Darstellung der Versorgungssysteme des Auges; 1: Sehnerv; 2: Arteria ophthalmica; 3: hintere Ziliararterie; 4: retinale Zentralarterien; 5: kurze hintere Ziliararterie; 6: lange hintere Ziliararterie; 7: Haller-Zinn-Gefäßkranz; 8: Retina; 9: Sklera; 10: Aderhaut; 11: Vortexvene**

Die inneren glaskörpernahen Schichten der Retina werden durch den retinalen Kreislauf versorgt. Dabei bildet sich das retinale Kapillarnetz, welches aus dünnen retinalen kontinuierlichen Kapillaren besteht. Diese weisen anhand der tight-junctions eine kontinuierliche Endothelzelllage auf und bilden somit die innere Blut-Retina-Schranke. Dadurch können die Substrate durch hochselektive Transportmechanismen in die Netzhaut gelangen. Die Blutversorgung der kapillarenfreien Außenschichten der Retina übernimmt die Kapillarschicht der Uvea bzw. Aderhaut. Eine retinale Abnahme der Durchblutung kann trotzdem nicht von der Aderhaut ausgeglichen werden, da es keine Anastomosen zwischen beiden Gefäßsystemen in der Retina gibt.

**Das Gefäßsystem der Uvea** wird von den hinteren Ziliararterien versorgt, welche mit zwei bis drei unabhängigen Ästen auch aus der Arteria ophthalmica entspringen. Diese Arterien verlaufen parallel zum Sehnerv in Richtung Augapfel und teilen sich am hinteren Augenpol in 10 bis 20 Äste. An dieser Stelle unterscheidet man zwei lange und mehrere kurze hintere Ziliararterien. Zwischen 4 bis 6 von den kurzen hinteren Ziliararterien wird eine komplette Anastomose in Form eines Gefäßkranzes (Haller-Zinn) um den Sehnerv gebildet. Die übrigen Äste durchbohren die Sklera in einem Oval um die Papille. Nach dem Eintritt lassen sie sich von außen nach innen in drei Schichten (der großen Gefäße, der mittleren und kleinen Gefäße bzw. der Aderhautkapillaren) unterteilen. Die horizontal verlaufenden

Arterien senden nach innen Arteriolen, welche sich sternförmig oder pinselartig in den Aderhautkapillaren auflösen.

Die Endothelschicht der Aderhautkapillaren ist im Vergleich zu retinalen Kapillaren 10-fach dünner und gefenstert.

Die Außenschichten der Retina erhalten den Sauerstoff und die Nährstoffe durch Diffusion aus der Aderhaut in die Pigmentepithelzellen, welche mit „tight junctions“ fest verbunden sind und somit die äußere Blut-Retina-Schranke bilden.

Das venöse Drainagesystem des Gefäßsystems der Uvea lässt sich in Vortex-, vorderes Ziliar- und hinteres Ziliar-Venensystem unterteilen. Dabei besitzt das Auge keine Lymphgefäße, die die Abfallstoffe drainieren könnten. Hier kommt der Augendruck ins Spiel. Er presst die Flüssigkeit mit den Abfallprodukten zurück in den Blutkreislauf.

Die postkapillaren Venolen der Aderhaut entspringen aus den Aderhautkapillaren. Sie schließen sich mit anderen postkapillaren Venolen zu größeren Venen zusammen und gelangen auf die Außenseite der Aderhaut, wo sie in der Äquatorzone in jedem Quadranten zusammenfließen, um eine einzelne Vortexvene zu bilden. In der Regel existieren vier Vortexvenen, die jeweils aus einem Quadranten der Aderhaut das Blut abführen.

### **Gefäßaufbau**

Der Gefäßaufbau ist von besonderem Interesse für die Erklärung der Blutversorgung bzw. der Gefäßsysteme des Auges, daher wird er im Folgenden kurz beschrieben. Die Wand eines größeren Blutgefäßes besteht prinzipiell aus drei Schichten. Diese werden von außen nach innen kurz erläutert [2]. Die erste Schicht (Adventitia) ist das umgebende lockere Bindegewebe zur Befestigung und Einbettung des Blutgefäßes in seiner Umgebung. Die zweite (Media) besteht aus einer mehr oder weniger ausgeprägten Muskelschicht. Die dritte (Intima) ist die innerste Schicht der Gefäßwand der Arterien, Venen und Lymphgefäße und besteht aus einer einzelnen Lage von in der Längsachse des Gefäßes ausgerichteten Endothelzellen. Das Endothel ist zum einen eine Beschichtung der Gefäßwand und zum anderen ist es in eine Vielzahl physiologischer Prozesse eingebunden. Es reguliert den Stoffaustausch zwischen umliegendem Gewebe und Blut und produziert für die Regulation des Blutdruckes wichtige Substanzen z.B. Stickstoffmonoxid (NO), welches der Regulation des Tonus (Spannungszustand) der Gefäßmuskulatur dient. Weiterhin beeinflusst es die Fließfähigkeit des Blutes durch Hemmung und Aktivierung von Erhärtungsprozessen. Unabhängig von der Gefäßart sind alle Gefäße mit einer einzelligen Lage von Endothelzellen ausgekleidet. Dabei besteht die Wand der Kapillaren und kleiner Gefäße nur aus Endothel. Es existieren drei grundsätzliche Arten: kontinuierliches, gefenstertes und diskontinuierliches Endothel [2].

### **3 Retinale Gefäßanalyse**

Da das retinale Gefäßnetz nicht durch das autonome Nervensystem gesteuert wird, erfolgen im Bereich der Netzhaut autoregulative Vorgänge, bei denen das Gefäßsystem zum einen die Versorgung des Netzhautgewebes und den Abtransport metabolischer Abprodukte sicherstellen muss. Zum anderen muss das Netzhautgewebe vor Störungseinflüssen, wie Blutdruckänderungen geschützt und ein möglichst gleichmäßiger kapillarer Perfusionsdruck hergestellt werden. Dabei stellt der Gefäßdurchmesser der retinalen Gefäße ein wesentliches Stellglied der Regulation dar. Die nichtinvasive Beobachtung dieser Prozesse durch die optische Zugänglichkeit der Netzhaut stellt die Grundlage der retinalen Gefäßanalyse dar. Eine fehlerarme Abbildung der Gefäße im Fundusbild wird bei der Gefäßanalyse benötigt. Dazu muss ein bildgebendes System benutzt werden, welches hohen messtechnischen Anforderungen genügt.

#### **3.1 Grundlagen der Gefäßabbildung**

Zwei Techniken werden zur Gefäß- bzw. Fundusabbildung verwendet. Durch das Scanning-Laser-Ophthalmoskop (SLO) wird der Fundus mit einem schwachen Laserstrahl sequentiell abgetastet. Das durch die Pupille reflektierte Licht wird mithilfe einer empfindlichen Fotodiode registriert und in eine Spannung umgesetzt. Nach der Verstärkung können die Fundusbilder auf einem Film oder am Monitor dargestellt werden. Bei einer anderen Abbildungstechnik wird der Fundus durch eine konventionelle Funduskamera, welche Lichtbelastung, optische Abbildungsfehler und Beleuchtungsinhomogenität ausreichend klein hält, beleuchtet. Dabei bilden sich die roten Blutzellen in den retinalen Gefäßen durch die Extinktion des Lichtes ab, welches von hinter den Gefäßen liegenden Schichten zurückgestreut wird. Der Kontrast zwischen dem Gefäß und dem Fundus gilt als die Grundlage der Gefäßabbildung. Das Gefäßabbildungsmodell in dieser Arbeit bezieht sich auf die zweite Abbildungstechnik.

##### **3.1.1 Entstehung des Gefäßprofils**

Es existieren mehrere Studien zur Modellierung der Lichtausbreitung im okulären Fundus. Dabei wurde die Entstehung der retinalen Gefäßprofile in Abhängigkeit von vielen biologischen und technischen Parametern, beispielsweise dem Gefäßdurchmesser, der Sauerstoffsättigung, der Konzentration des Hämoglobins im Blut und der Beleuchtungswellenlänge diskutiert.

Diese Studien basieren auf der Bestimmung der Reflexions- und Extinktionsspektren und der Streuung sowohl am Fundus als auch an den retinalen Gefäßen bzw. an den Blutkörperchen. Dadurch werden die retinalen Gefäßprofile vor ihrer Umgebung abgebildet. Diese Arbeiten werden im folgenden Abschnitt kurz beschrieben.

Anhand der von Hammer et al. vermuteten Lichtwege im Fundus kann die Entstehung des Gefäßprofils als die Summe der einzelnen Profile, welche jeweils durch die einzelnen Lichtwege entstehen, erklärt werden. Hammer et al. haben die folgenden Lichtwege vorgestellt [5], die in der Abb. 4 dargestellt werden.

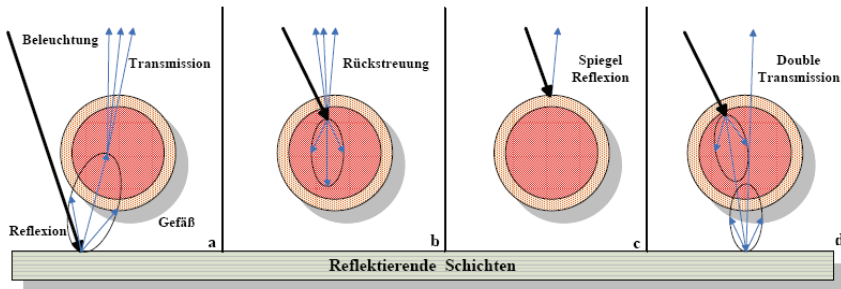


Abb. 4: Lichtwege in den retinalen Gefäßen nach Hammer [5]

- a- Licht, welches von den hinter den Gefäßen liegenden Schichten diffus reflektiert wird und durch die Gefäße nach Lambert-Beer hindurch dringt
- b- Licht, welches von der Blutsäule in den Gefäßen zurückgestreut wird
- c- Licht, welches von den inneren Membranen oder von Gefäßwänden direkt reflektiert wird
- d- Licht, welches zweimal durch das Gefäß nach Lambert-Beer hindurch dringt

Die gemessenen Intensitätsprofile der Lichtanteile wirken sich aufgrund ihrer Abhängigkeit von Parametern wie z. B. Gefäßdurchmesser und Beleuchtungswellenlänge unterschiedlich auf die Entstehung des Gefäßintensitätsprofils aus. Basierend auf der Untersuchung der Abhängigkeiten zwischen dem Gefäßdurchmesser und der Zusammensetzung der Lichtanteile wurden die Beiträge der Intensitätsprofile (außer c) durch die Monte-Carlo-Simulation für verschiedene Durchmesser (25, 50, 100 und 200  $\mu\text{m}$ ) berechnet [5].

Durch die Untersuchungen zur Messung der Beiträge der oben genannten Lichtanteile im Intensitätsprofil wird bei der Beleuchtungswellenlänge von 560 nm gezeigt, dass sich das Intensitätsprofil der kleinen retinalen Gefäße nur anhand des durch das Gefäß transmittierten Lichtes bildet und die Rückstreuung keine Rolle spielt. Hingegen vergrößert sich der Beitrag der Rückstreuung im Intensitätsprofil bei den großen Gefäßen. Der Lichtanteil (d) wirkt sich kaum aus. Bei der Wellenlänge 620 nm zeigen diese Untersuchungen eine kleine Zunahme des Beitrags des transmittierten Lichtes wegen der schlechten Lichtabsorption bei dieser Wellenlänge. Letztendlich bildet sich das Gefäßintensitätsprofil wie bereits erwähnt aus der Summe der Intensitätsprofile der Lichtanteile nach Wichtungsfaktoren. Diese können anhand des Gefäßdurchmessers und der Beleuchtungswellenlänge berechnet werden.

Schweitzer hat in seinem Modell für die Approximation der Fundusreflektionsspektren drei Hauptlichtanteile berücksichtigt. Deren Beiträge zur Entstehung des Gefäßprofils unterscheiden sich in Abhängigkeit von der Wellenlänge [6].

In Abb. 5 sind die Lichtanteile, welche die Entstehung des Gefäßprofils beeinflussen, dargestellt. Das gemessene Licht besteht aus drei Hauptanteilen:

- Durch das Gefäß transmittiertes Licht  $R_T$ , dabei wird das Licht zuerst am Augenhintergrund bzw. an hinter dem Gefäß liegenden Fundusschichten reflektiert, bevor es nach Lambert-Beer durch das Gefäß dringt
- An den Erythrozyten in gesättigtem und ungesättigtem Vollblut intern reflektiertes (zurückgestreutes) Licht  $R_i$  oder in kleinem Beitrag extern reflektiertes Licht  $R_e$
- An der Gefäßwand direkt reflektiertes Licht  $R_{sp}$

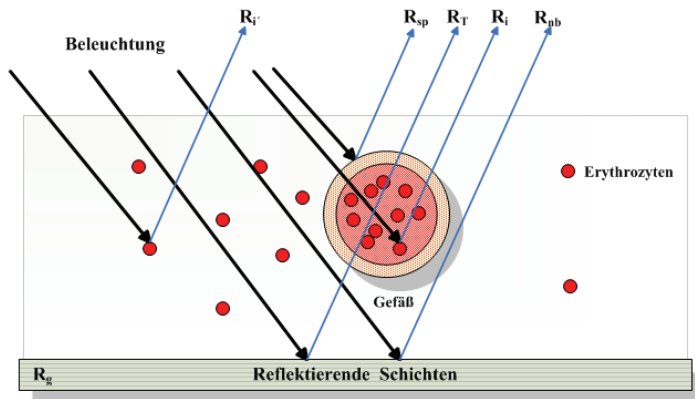


Abb. 5: Die Lichtwege im Auge nach Schweitzer anhand der normalen Fundusbeleuchtung;  $R_{sp}$ : an der Gefäßwand spiegelreflektiertes Licht;  $R_i$ : an den Blutkörperchen in das Gefäß zurück gestreutes Licht;  $R_e$ : an den Blutkörperchen in der Aderhaut gestreutes Licht;  $R_T$ : durch das Gefäß durchgehendes Licht;  $R_g$ : Reflexion am Augenhintergrund [6]

Das Gefäßprofil kann durch die drei gemessenen Lichtanteile unter Berücksichtigung der Wichtungsfaktoren für die Transmission und die interne Reflexion erzeugt werden.

Die Wichtungsfaktoren hängen von den physiologischen Parametern in unterschiedlicher Art ab. Der transmittierte Lichtanteil nimmt mit der Zunahme der Gefäßdurchmesser im Wellenlängenbereich von 450 bis 700 nm ab, wogegen der intern reflektierte Lichtanteil bei einer Beleuchtungswellenlänge größer als 590 nm zunimmt. Im Beleuchtungsbereich zwischen 510 und 586 nm hat der Gefäßdurchmesser aufgrund einer besseren Absorption durch das Blut keinen Einfluss auf den intern reflektierten Lichtanteil.

Matthew H. Smith hat in seinen Untersuchungen mittels retinaler Oximetrie den Einfluss der Lichtwege in den retinalen Gefäßen auf die Bestimmung der Sauerstoffsättigung in den retinalen Gefäßen vorgestellt [7]. Daher wurden die Lichtwege, die an der Entstehung des Gefäßprofils beteiligt sind, mit der SLO (Scanning-Laser-Ophthalmoskopie) untersucht, wie in Abb. 6 dargestellt wird.

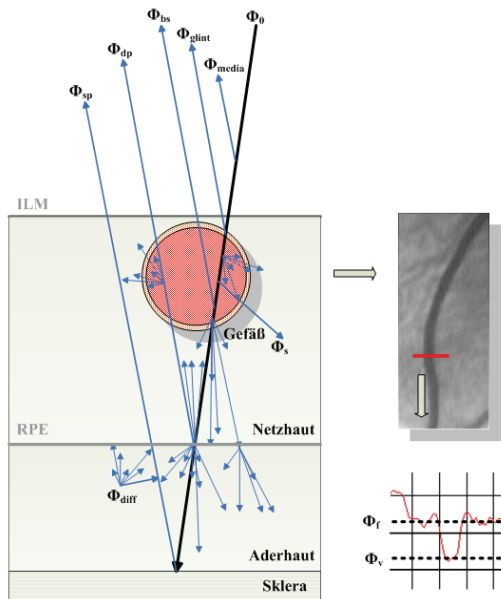


Abb. 6: Lichtwege anhand der SLO nach Smith;  $\Phi_0$ : Beleuchtung;  $\Phi_{media}$ : Am Augenmedian reflektiertes Licht;  $\Phi_{glint}$ : An der Gefäßwand direkt reflektiertes Licht;  $\Phi_{bs}$ : An den Blutkörperchen zurück gestreutes Licht;  $\Phi_s$ : An den Blutkörperchen nach vorne gestreutes Licht  $\Phi_{sp}$ : Durch das Gefäß einmal durchgehendes Licht  $\Phi_{dp}$ : Durch das Gefäß zwei mal durchgehendes Licht;  $\Phi_{diff}$ : an der Aderhaut lateral diffus reflektiertes Licht; ILM: intra limits Membran; RPE: Retinales Pigmentepithel [7]

Die virtuellen Lichtwege der Beleuchtung des Auges mit dem Laserstrahl  $\Phi_0$  sind nach Smith in mehrere Anteile untergliedert. Der Laserstrahl tritt durch die Pupille ins Auge ein und ist auf ein Gefäß fokussiert. Das Licht wird absorbiert, reflektiert und gestreut. Der Fundus wird letztendlich durch die gesamten Lichtanteile abgebildet. Ein Lichtanteil davon wird an den Augenmedien zurück gestreut  $\Phi_{\text{media}}$ . Ein anderer wird an der Gefäßwand sowie an der intra limitans Membrana ILM direkt reflektiert  $\Phi_{\text{glint}}$ . An den Blutkörperchen im retinalen Gefäß wird sowohl zurück gestreut ( $\Phi_{\text{bs}}$ ) als auch vorwärts gestreut ( $\Phi_{\text{s}}$ ). Der Hauptlichtanteil  $\Phi_{\text{sp}}$  durchläuft das Gefäß und wird nach dem Lambert-Beer-Gesetz durch die roten Blutkörperchen bzw. das Hämoglobin absorbiert.

Der Rest dieses Anteils scheint aus der anderen Seite des Gefäßes verstärkt durch die Streuung und abgeschwächt durch die Absorption. Dieser läuft durch die transparenten Stäbchen und Zapfen und erreicht das retinale Pigmentepithel (RPE) sowie die plexiformen Schichten, die ca. 240  $\mu\text{m}$  unter dem Gefäß liegen. Hier wird es in Form der Diffusion-PSF (Point Spread Function) diffus reflektiert. Die angenommene Größe der Diffusion-PSF (als zweimal die Standardabweichung) auf den Nasal-Fundus ist ca. 60  $\mu\text{m}$  für den Wellenlängenbereich 450 - 575 nm und ca. 150  $\mu\text{m}$  für den Wellenlängenbereich 600 - 750 nm. Ist die Wellenlänge kürzer als 575 nm, beschränkt das Absorptionsvermögen des Melanin und Hämoglobin in der Aderhaut die PSF-Größe. Längere Wellenlängen penetrieren tief in die Aderhaut und werden an der Sklera reflektiert, laufen durch die Aderhaut zurück und verlassen das Auge durch die Pupille. Ein Lichtanteil  $\Phi_{\text{dp}}$  davon durchläuft auf seinem Rückweg das Gefäß unter bestimmten Bedingungen wieder und wird dort noch einmal absorbiert und gestreut bevor er das Auge verlässt.

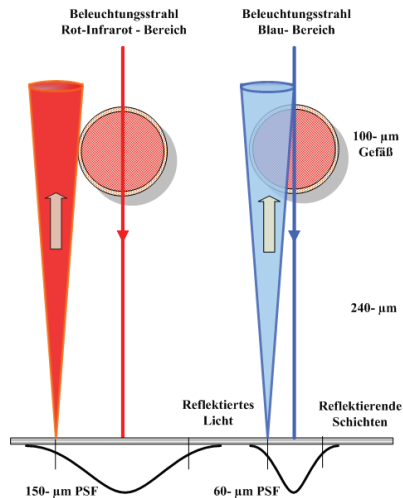


Abb. 7: Ein Laserstrahl läuft durch ein retinales Gefäß und wird diffus lateral auf den reflektierenden Schichten des Fundus reflektiert bei kleiner PSF [7]

Die relativen Beträge der Lichtanteile  $\Phi_{sp}$  und  $\Phi_{dp}$  hängen von mehreren Faktoren ab. Diese Faktoren sind die Größe der PSF bzw. die Beleuchtungswellenlänge. Die Größe der lateralen diffusen PSF ist abhängig von der Wellenlänge, dem Gefäßdurchmesser, dem Pupillendurchmesser, den Eigenschaften der direkten und diffusen Reflexion bzw. deren Position am Fundus [8] sowie der Geometrie der Geräteapertur, welche die das Auge verlassenden Lichtanteile aufnimmt.

Als Beispiel hat Smith den Single- und Doubledurchgang in einem retinalen Gefäß mit 100  $\mu\text{m}$  Durchmesser dargestellt. Dieses befindet sich 240  $\mu\text{m}$  entfernt vor den reflektierenden Schichten des Fundus. Zwei separate Diffusions-PSFs (60  $\mu\text{m}$  typisch für Blau und 150  $\mu\text{m}$  typisch für Rot und Infrarot) sind hier verwendet. Bei einem Pupillendurchmesser von ca. 4 mm und einem Abstand zum Fundus von ca. 22 mm ergibt sich schließlich ein Lichtkegel von  $10^\circ$ . Die große Diffusions-PSF stellt sowohl den Singledurchgang als auch den Doubledurchgang dar, in Abb. 7 links dargestellt. In Abb. 7 rechts ist aufgrund einer kleinen Diffusions-PSF der Doubledurchgang dargestellt.

Aufgrund der Komplexität und Vielzahl der Parameter, die in diesen drei Lichtanteilen enthalten sind, wurden Approximationen durchgeführt. Die erste Approximation gilt der Vernachlässigung des Lichtanteils  $\Phi_{dp}$  bei großen Gefäßen sowie der Fundusreflexion  $\ll 1$  und die zweite ist die Ignorierung des Lichtanteiles  $\Phi_{bs}$  bei grüner Fundusbeleuchtung wegen der starken Absorption. Anhand der In-vivo-Untersuchungen von Smith mit Wellenlängen von 629, 678, 821 und 899 nm ist die erste Approximation aufgrund der Variation der Fundusreflexion nicht berechtigt. Hingegen ist die zweite Approximation der Vernachlässigung des Lichtanteils  $\Phi_{dp}$  zulässig.

Bei der Gegenüberstellung der vorgestellten Ansichten zur Lichtausbreitung im Fundus erscheinen diese gleich. Das die Pupille verlassende Licht  $\Phi_v$  entspricht dem Gefäßzentrum und wird nach gewichteten Prozessen definiert. Diese sind die Transmission durch das Gefäß Single- ( $\Phi_{sp}$ ) und/oder Double ( $\Phi_{dp}$ )- Durchgang. Dabei wird das Licht nach dem Lambert-Beer-Gesetz absorbiert, die Rückstreuung ( $\Phi_{bs}$ ) auf die Erythrozyten des retinalen Blutes und die direkte Reflexion, dabei wird das Licht von der inneren Membran bzw. von der Gefäßwand direkt reflektiert ( $\Phi_{dr}$ ). Diese Prozesse werden in Gl. 1 beschrieben.

$$\Phi_v = w_1 \cdot \Phi_{sp} + w_2 \cdot \Phi_{dp} + w_3 \cdot \Phi_{bs} + \Phi_{dr} \quad \text{Gl. 1}$$

Die Wichtungsfaktoren  $w_1$ ,  $w_2$  und  $w_3$  sind von der Beleuchtungswellenlänge, dem Gefäßdurchmesser, der Gefäßposition im Fundus bzw. der Fundusreflexion, der Sauerstoffsättigung und der Konzentration des Hämoglobins im retinalen Blut bzw. dem Hämatokrit stark abhängig. Der Faktor  $w_2$  ist bei allen Gefäßdurchmessern und Beleuchtungswellenlängen deutlich kleiner als  $w_1$  und nimmt bei kleinen Gefäßen leicht zu. Der Faktor  $w_1$  nimmt mit der Zunahme des Gefäßdurchmessers ab. Insbesondere im grünen Wellenlängenbereich ist die Abnahme wegen der besseren Absorption zu sehen. Der Faktor  $w_3$  nimmt mit Zunahme der Durchmesser sowie im Rot- und Infrarotbereich zu. Der direkt reflektierte Lichtanteil ( $\Phi_{dr}$ ) wird im folgenden Abschnitt diskutiert.



### 3.1.2 Reflexstreifen

Die retinalen Arterien und Venen können reguläre Reflexionen auf ihren realen Profilen aufweisen. In der Mitte der retinalen Gefäße in den Fundusbildern sind sie oftmals als helle Flächen zu sehen, welche in Abb. 8 dargestellt sind. Diese Flächen werden daher als Reflexstreifen bezeichnet [9].

Wie im letzten Abschnitt erklärt wurde, werden die retinalen Gefäße nicht nur durch die Transmissionsvorgänge in den Fundusbildern dargestellt, sondern dabei wirken auch die Streu- und Reflexionsprozesse mit. Die direkte Reflexion des Lichts an der Gefäßwand sowie an der intra limitans Membrana ILM ist nach Kreiker die vermutliche Hauptursache für die Entstehung der Reflexstreifen auf den Gefäßen [10]. Die zusätzliche Rückstreuung des Lichts an den in der Mitte der Erythrozyten befindlichen Eisenionen macht die Reflexstreifen bei Arterien deutlicher sichtbar als bei Venen [11]. Die Änderungen der Lichtdurchlässigkeit der Gefäßwände sowie die hämodynamische Alteration des venösen und arteriellen retinalen Bluts haben vermutlich einen Einfluss auf die Abbildung der Gefäße sowie der Reflexstreifen.

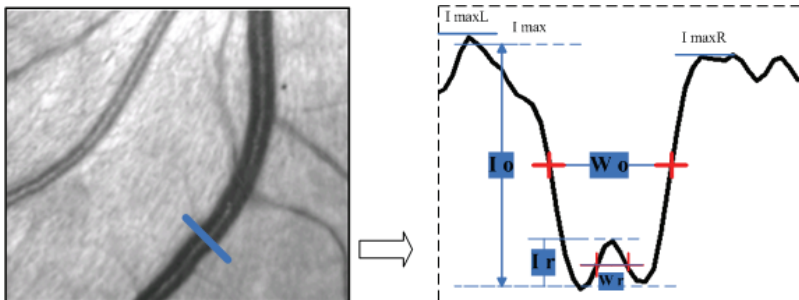


Abb. 8: Reflexstreifen auf den retinalen Arterien und Venen und ein Gefäßprofil, in dem die Reflexstreifen nach Olaf Brinchmann-Hansen's Beschreibung zu sehen sind

Olaf Brinchmann-Hansen et al. haben sich mit der Entstehung der Reflexstreifen auf den retinalen Arterien und Venen und den beteiligten Faktoren beschäftigt [9]. Brinchmann-Hansen formuliert die Annahme, dass das an der Grenze zwischen der Plasmazone und der

Blutsäule direkt reflektierte Licht, welches auf der Beobachtungsapertur des Fundusaufnahmesystems auch direkt eintrifft, die Hauptursache für die Entstehung der Reflexstreifen ist. Dabei gilt die Oberfläche der Blutsäule als der Hauptreflektor des Lichts. Der Unterschied zwischen dem Brechungsindex der Erythrozyten (1,401) und dem des Plasmas (1,350) hilft, die Entstehung dieser direkten Reflexionen zu betrachten.

Durch Mikro-Densitometrie gescannte Intensitätsprofile der retinalen Gefäße wurden von Brinchmann-Hansen untersucht und daraus die folgenden Parameter abgeleitet, welche die Reflexstreifen und die Gefäßweite bzw. die Blutstromweite, wie in Abb. 8 beschrieben, charakterisieren.

Die Intensitätsdifferenz zwischen dem Gefäßgrund und der Gefäßumgebung nennt sich Gefäßintensität  $I_0$ , wobei die Gefäßumgebungsintensität als der Mittelwert der Intensität auf den beiden Seiten berechnet wurde. Die Reflexstreifenintensität  $I_r$  ist die Differenz zwischen der maximalen Intensität der Reflexstreifen und der Gefäßgrundintensität. Die Gefäßbreite  $W_0$  entspricht dem Abstand zwischen den zwei Profilkanten, deren Intensität die halbe Gefäßintensität ist. In der gleichen Weise wird die Reflexstreifenbreite  $W_r$  definiert. Aus diesen Parametern können die Quotienten  $I_r/I_0$  und  $W_r/W_0$  abgeleitet und dadurch die Reflexstreifen beschrieben und definiert werden [9].

Die Quotienten  $I_r/I_0$  und  $W_r/W_0$  wurden anhand von 20 individuellen analogen realen Fundusbildern, welche vom selben Auge zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommen wurden, untersucht. Dadurch wurden die Reflexstreifen auf Arterien und Venen charakterisiert und die ihre Intensität und Breite beeinflussenden Faktoren bestimmt. Damit können die Unterschiede der Reflexstreifeneigenschaften in den beiden Gefäßarten betont werden.

Brinchmann-Hansen hat ein vereinfachendes Modell für die Reflexstreifen dargestellt. Damit werden deren Breite, die Intensität sowie die Einflüsse verschiedener weiterer Parameter theoretisch untersucht. In diesem Modell werden die Blutsäule und ihre umgebenden Schichten (Plasma, Gefäßwand) als glatte konzentrische Zylinder und die Fundusbeleuchtung als Kreisring dargestellt. Es wird angenommen, dass die zylindrische Blutsäulenschicht das Licht direkt reflektiert und Reflexstreifen hervorruft, wie es in Abb. 9 gezeigt wird [12].

Die aus der Literatur entnommenen Werte für die Brechungsindizes und die Dicke von Gefäßwand, Plasma und Erythrozyten sind im Modell berücksichtigt worden. Der Abstand  $\overline{OP}$  in Abb. 9 entspricht der halben Reflexstreifenbreite. Dabei ist der Punkt P der Schnittpunkt der Verlängerung des Strahles  $[O'P']$  mit der Referenzebene. Es wurde für diese Berechnung angenommen, dass ein Strahl vom Pupillenzentrum, wie in Abb. 9 gezeichnet, verfolgt wurde. In der Realität verläuft der Strahl allerdings in der entgegengesetzten Richtung, also von der äußeren Beleuchtungsringkante in Richtung des Gefäßes. Er wird durch die Schichten leicht gebrochen, auf der Blutsäulenschicht reflektiert und auf dem Rückweg nochmals gebrochen. Er tritt dann durch das Pupillenzentrum mit einem Winkel  $U$  bezogen auf die optische Achse aus [12].

Die Reflexstreifenbreite bzw. der doppelte Abstand  $\overline{OP}$  wurde für unterschiedliche Parameterwerte berechnet. Diese Werte sind in der Realität bestimmt worden. Anhand der

Berechnungen wurde theoretisch festgestellt, dass die Reflexstreifenbreite mit der Zunahme der Gefäßbreite zunimmt. Infolgedessen bleibt der Quotient  $W_r/W_0$  bei unterschiedlicher Breite der kreisförmigen Gefäßquerschnitte der Arterien und Venen konstant bei 0,075. Dieser Wert ist aber in der Realität einerseits nicht konstant und andererseits zu klein im Vergleich zum realen Bereich [0,17 bis 0,25] [9]. Deswegen wurden Änderungen am Modell von Brinchmann-Hansen durchgeführt und andere Parameter eingeführt.

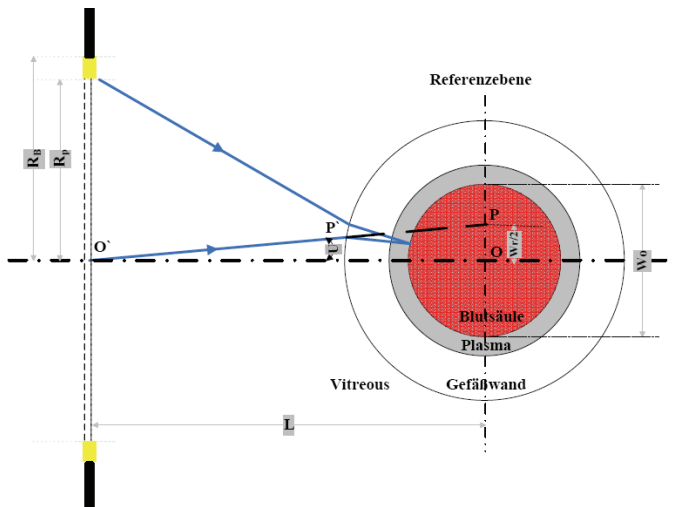
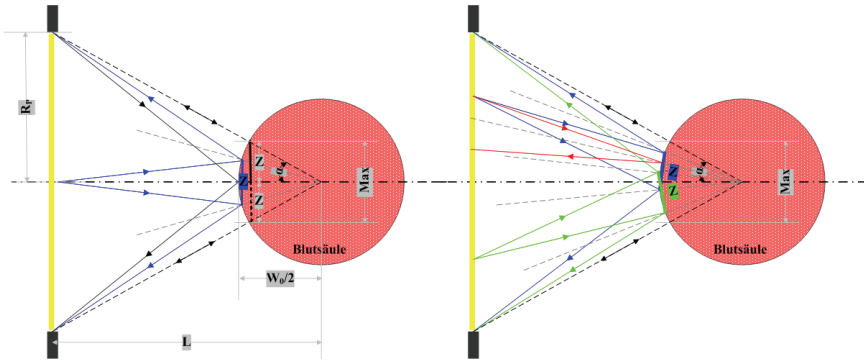


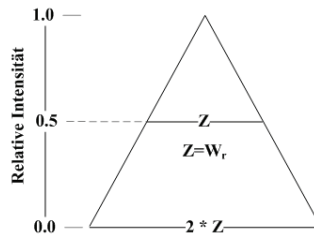
Abb. 9: Vereinfachendes Modell aufgrund der Berechnung der Einflüsse der Brechungsindizes und der Dicke der das Gefäß umgebenden Schichten;  $R_p$ : Radius der Pupille;  $R_B$ : äußerer Radius des Beleuchtungsring = 3 mm;  $L$ : der Abstand zwischen der Pupille und dem Gefäßzentrum. Die hier dargestellten Größen repräsentieren nicht die realen Größen im menschlichen Auge [12].

Ein Unterschied zwischen den beiden Modellen ist die Beleuchtungsmethode. Während der Fundus im ersten Modell durch eine kreisringförmige Lichtquelle beleuchtet wird, wurde die Beleuchtung im zweiten Modell als eine Apertur der ganzen Pupille dargestellt. Abb.10 zeigt das neue Modell. Dabei wurde der Reflexstreifen als das Spiegelbild der Pupille auf einer glatten zylindrischen Oberfläche angenommen. Dieses Bild befindet sich zwischen dem Zentrum und der Oberfläche dieses Zylinders, dessen totale Breite der Sehne  $Z$  entspricht [13].



**Abb.10: Veranschaulichung der Entstehung der Reflexstreifen und ihre maximale Breite anhand eines vereinfachten Modells. Die Beleuchtung erfolgt durch die dargestellte Apertur. Links: Darstellung der maximalen Reflexstreifenbreite. Rechts: Darstellung der Beleuchtung von einem beliebigen Punkt. Die hier gezeigten Größen repräsentieren nicht die realen Größen im menschlichen Auge [13].**

Ein Lichtstrahl tritt durch die Pupillenperipherie ins Auge und wird auf der Blutsäule direkt reflektiert. Diese Reflexion verlässt das Auge nur, wenn der einfallende Strahl die zylindrische Oberfläche innerhalb des Sektors  $\pm \alpha$  erreicht. Ein solcher Strahl trägt zu den Reflexstreifen bei. Der periphere Lichtkegel in Abb.10 (links, schwarzer Strahlengang) ruft eine Reflexion hervor, deren Breite  $Z$  durch einen Anteil der Sehne repräsentiert wird. Eine ähnliche Reflexion, deren Breite  $Z$  entspricht, wird durch Beachtung der Symmetrieachse erzeugt. Infolgedessen erreicht die maximale Reflexstreifenbreite den Wert  $(2 * Z)$  durch die Beachtung der maximal-peripheren Beleuchtung. Der zentrale Lichtkegel in Abb.10 (links blau) und die Strahlen aus allen Beleuchtungspunkten von der Pupille, deren Einfallswinkel innerhalb der Sektors  $\pm \alpha$  in Abb.10 (rechts) liegen, tragen zur Entstehung des Reflexstreifens bei.



**Abb. 11: Theoretisches Intensitätsprofil und Breite der Reflexstreifen auf einem zylindrischen Gefäß. Die Breite wurde beim halben Maximum nach Brinchmann-Hansen entnommen [13].**

Bei der Integration dieser Beiträge auf der Pupillenfläche entspricht der Intensitätsverlauf des Reflexstreifens einem Dreieck, was in Abb. 11 dargestellt wird. Dies wurde unter der Voraussetzung, dass die reflektierende Fläche als Lambertstrahler wirkt, angenommen. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass die Reflexstreifenbreite bei dem halben Intensitätsmaximum der Größe  $Z$  entspricht.

Bezugnehmend auf Abb.10 links und Abb. 11 kann der folgende Zusammenhang bestimmt werden.

$$\frac{Z}{R_p} = \frac{0,5 W_o}{L} \quad \Rightarrow \quad \frac{W_r}{W_o} = \frac{0,5 R_p}{L} \quad \text{Gl. 2}$$

Bei der Annahme, dass die  $R_p = 3 \text{ mm}$  und  $L = 20 \text{ mm}$  sind, wird mithilfe der Gl. 2 nachgewiesen, dass der Quotient  $W_r/W_o$  weiterhin konstant bei 0,075 bleibt [13].

Aufgrund der deutlichen Abweichung zwischen dem realen und theoretischen Quotientenwert in beiden Modellen wurde das Verhältnis der Reflexion auf rauer Oberfläche mitberücksichtigt und die Rauheit der Oberfläche als Parameter berechnet.

Mithilfe einer Lichtstreuungsfunktion wurden Eigenschaften der rauen zylindrischen Oberfläche charakterisiert. Diese beschreibt die Intensität des reflektierten Lichtstrahls als Funktion seines Winkels, bezogen auf die direkte Reflexion, in Abhängigkeit von der Rauheit der Oberfläche der zylindrischen Blutsäule. Es könnten unterschiedliche Ausdrucksformen für diese Funktion verwendet werden, um eine vernünftige Anpassung an die beobachteten Reflexstreifenprofile zu erhalten. Angenommen wurde die Quasi-Ellipsoid-Funktion für die Intensität des reflektierten Lichts mit Berücksichtigung der winkelabhängigen Lichtstreuung auf einer rauen Oberfläche [13].

Durch diese Funktion werden die Reflexstreifen verbreitert. Würde an einer glatten zylindrischen Oberfläche reflektiert werden, so würde nur ein geringer Anteil der Reflexionen das Auge verlassen. Hier jedoch wird an einer rauen zylindrischen Oberfläche diffus reflektiert, so dass ein wesentlich größerer Anteil des reflektierten Lichts zur Entstehung der Reflexstreifen beiträgt (Abb. 12).

Aufgrund der Berücksichtigung der Rauheit der Gefäßoberfläche sind die Reflexstreifen breiter geworden und infolge dessen entspricht der durch das Modell berechnete Quotient  $W_r/W_o$  dem aus den realen Gefäßen berechneten Quotienten. Deswegen gilt die Rauheit der Gefäßoberfläche als entscheidender Parameter für die Berechnung der Reflexstreifenbreite.

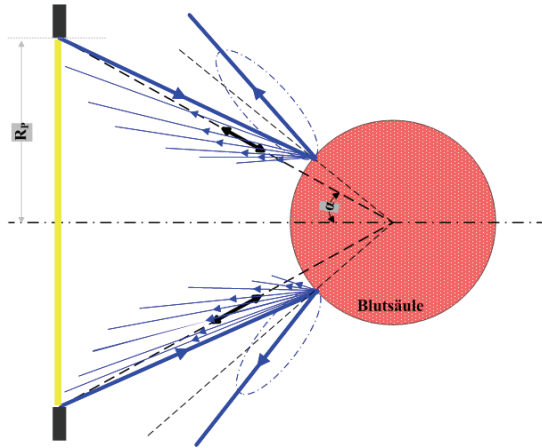


Abb. 12: Lichtreflexion auf der rauen, zylindrischen Oberfläche der Blutsäule. Der diffuse Effekt verbreitert den Reflexstreifen aufgrund der zusätzlichen Reflexion, deren Einfallswinkel größer ist als bei der direkten Reflexion auf einer glatten zylindrischen Oberfläche [13].

### Parametereinflüsse auf die Reflexstreifen

Mithilfe dieses Modells hat Brinchmann-Hansen die Einflüsse verschiedener Parameter auf die Breite und die Intensität der Reflexstreifen aufgezeigt. Eine Zunahme der axialen Länge des Auges führt laut dem Modell zu schmalere und helleren Reflexstreifen. Eine geringe Zunahme der Breite und Intensität der Reflexstreifen wurde während der Erweiterung der Pupille theoretisch dargelegt. Dimmer hat aber durch seine Untersuchungen an realen Fundusbildern experimentell herausgefunden, dass die Erweiterung der Pupille eine Zunahme der Reflexstreifenbreite nur bei Venen hervorruft und konnte diesen Einfluss auf die Reflexstreifenbreite der Arterien nicht finden [11].

Die Rauheit der Oberfläche der Blutsäule beeinflusst die Breite der Reflexstreifen signifikant. Die Oberfläche der kleinen Gefäße ist vermutlich wegen des höheren Blutdrucks glatter, deswegen ist der Quotient  $W_r/W_0$  bei kleinen Gefäßen größer als bei großen Gefäßen.

Die Änderung der Brechungsindizes des Plasmas und der Erythrozyten beeinflusst die Intensität der Reflexstreifen. Dabei wurde die Reflektivität der Oberfläche zwischen Erythrozyten und Plasma nach Fresnel bestimmt, wie es in Gl. 3 beschrieben wird.

$$R = \left( \frac{n_e - n_p}{n_e + n_p} \right)^2$$

Gl. 3

Auf der einen Seite kann eine kleinere Intensität durch Abnahme des Brechungsindex der Erythrozyten bzw. durch Zunahme des Brechungsindex des Plasmas vorkommen. Diese Änderung basiert auf der Diffusion des Wassers vom Plasma zum Blut durch metabolischen Austausch. Dabei vergrößert sich der Brechungsindex des Plasmas und der Brechungsindex des Blutes verkleinert sich wegen des großen Wassergehalts der Erythrozyten [14]. Dies verursacht eine geringere Intensität der Reflexstreifen in Venen im Vergleich zu Arterien. Auf der anderen Seite übt die normale intravaskuläre Pulsation vermutlich einen signifikanten Einfluss auf den Brechungsindex der verschiedenen Gefäßstrukturen aus. Die Steigerung des Plasmadruckes anhand des systolischen Drucks erhöht den Brechungsindex in den Arterien und verursacht eine Abnahme der Intensität der Reflexstreifen [9] [12] [14]. Diese beiden Behauptungen stehen im Widerspruch zueinander. Experimentell wurde gezeigt, dass die Reflexstreifen der retinalen Arterien eine größere Intensität als bei Venen haben.

Experimentell wurde auch nachgewiesen, dass die großen Gefäße eine geringe Reflexstreifenintensität haben [9]. Dagegen zeigt das Modell, dass die Änderung des Gefäßdurchmessers allein keinen Einfluss auf die Intensität der Reflexstreifen hat.

In der Tabelle 1 sind die Einflüsse der untersuchten Faktoren auf die Intensität und Breite der Reflexstreifen anhand des Modells kurz zusammengefasst.

**Tabelle 1: Einflussfaktoren auf die Intensität und Breite der Reflexstreifen**

<b>Einflussfaktoren</b>	<b>I<sub>r</sub></b>	<b>W<sub>r</sub></b>
Gefäßbreite	-	+
Brechungsindex des Plasmas bzw. Hochdruck im retinalen Gefäß	+	<b>0</b>
Die Dicke und Lichtdicke der Gefäßwand	+	<b>0</b>
Geometrie des Gefäßquerschnitts (ellipsenförmig)	<b>0</b>	+
Aximale Länge des Auges	+	-
Pupillendurchmesser	+	+
Rauheit der reflektierenden Oberfläche	-	-

(+): Vergrößern; (-): Verkleinern; (**0**): Keinen Einfluss

### 3.2 Verfahren zur Bestimmung der Durchmesser

Nach der möglichst fehlerarmen Fundusabbildung werden die Fundusbilder in einem Messsystem der retinalen Gefäßanalyse zugeführt. Anhand eines Messverfahrens werden die Durchmesser der retinalen Arterien und Venen gemessen und die Messbeziehungen bzw. die Kenngrößen bestimmt.

Im Folgenden sind mehrere Messverfahren zur Bestimmung der retinalen Gefäßdurchmesser kurz beschrieben. Diese Messverfahren sollen die systematischen und zufälligen Fehler, welche die Gefäßprofile und ihre Durchmesserbestimmung beeinflussen können, vermeiden. Mithilfe des entwickelten Gefäßmodells können die Einflussfaktoren auf das Gefäßprofil simuliert und ihre Wirkung auf den Messfehler untersucht werden.

#### Kantendetektion

Wie bereits erwähnt entsteht durch die Extinktion des Lichtes von den Blutzellen ein Helligkeitsprofil. Dieses Profil wird durch die lokalen Reflexionen und Hintergrundstrukturen des Pigmentepithels und der Aderhaut gestört. Die optischen Übertragungsfunktionen des Auges und des Gerätes verwischen das Helligkeitsprofil. Des Weiteren wird die elektronische Bildaufnahme durch die CCD-Kamera von Bildrauschen überlagert.

Durch die beschriebenen Störungen ist die Lage der Gefäßkanten im Kantenbereich bzw. Helligkeitsübergangsbereich schwierig zu bestimmen. Verschiedene Messverfahren kommen zur reproduzierbaren und fehlerresistenten Bestimmung definierter Punkte der Anstiege des Helligkeitsprofils, welche der Lage der Gefäßkanten entsprechen, zum Einsatz. Auf deren Grundlage erfolgt die Bestimmung des Gefäßdurchmessers als dem Abstand zwischen den zwei Kanten.

Vilser stellte im Jahre 1998 den Retinal Vessel Analyzer (RVA) vor [15]. Das Messverfahren im RVA zur Ermittlung des Gefäßdurchmessers basiert auf der Bestimmung des schräglagekorrigierten Abstandes der fotometrischen, durch Gefäßeigenschaften bewerteten Kantenschwerpunkte aus den Helligkeitsprofilen, wofür aufwändige adaptive mathematische Algorithmen eingesetzt werden.

Chapman et al. stellten im Jahr 2001 das SLRF (Sliding Linear Regression Filter) vor, welches der Gefäßkantendetektion dient [16]. Die von der Gefäßgröße abhängige Fensterbreite des linearen Regressionsfilters wird über das Gefäßprofil geschoben, wobei an jeder Fensterposition der Anstieg unter dem Fenster berechnet wird, woraus sich die Gefäßkanten ableiten lassen. Nachteil ist jedoch der Einfluss des Rauschens auf die Ermittlung der Gefäßkanten.



Der Sobel-Filter wurde von Gonzalez et al. zur Detektion der Gefäßkanten im Jahr 1992 verwendet [17]. Die Lage der Gefäßkanten wurde als Mittelwert des Maximums des Kantenanstiegs bestimmt. Chapman hat diesen Ansatz mit der SLRF-Messmethode mit Hilfe von Messungen auf rotfreien Fundusbildern verglichen. Als Referenz wurde der manuell bestimmte Durchmesser verwendet [16]. Der Vergleich zeigte, dass die Sobel-Messmethode eine geringere Konsistenz aufgrund der falschen Bewertung der Reflexstreifen als Gefäßkante hat. Dagegen zeigte die SLRF-Messmethode eine größere Reproduzierbarkeit.

Brinchmann-Hansen und Heier [12] [18] stellten im Jahr 1986 das Verfahren FWHM (Full Width Half Maximum) zur Bestimmung des Gefäßdurchmessers vor. Zunächst werden die Helligkeitsmaxima und -minima der linken bzw. rechten Gefäßkante bestimmt, woraufhin dann der Mittelpunkt zwischen Maximum und Minimum an jeder Kantenseite ermittelt wird. Diese zwei resultierenden Punkte stellen die Merkmale A dar, aus deren Abstand sich dann der Durchmesser ergibt. Die manuelle Feststellung der Minima und Maxima gilt als Nachteil. Eine automatische Verarbeitung ist heutzutage möglich aber durch den Reflexstreifen sehr störanfällig. Außerdem ist die Bestimmung der Kante über den Mittelpunkt zwischen Intensitätsmaximum und -minimum willkürlich.

### **Kick points**

Rassam und Brinchmann-Hansen haben im Jahr 1994 ein neues Verfahren namens Kick points vorgestellt [19]. Dieses Verfahren basiert auf der Existenz so genannter Kick points am linken und rechten Helligkeitsprofil. Die kick points stellen eine Art Knick im Gefäßprofil dar und entstehen an der Grenze zwischen Blutsäule und Gefäßwand aufgrund des angenommenen unterschiedlichen Absorptionsverhaltens. Die Kick points sind aber nicht bei allen Fundusbildern zu sehen, deswegen ist für diesen Ansatz eine hohe Anforderung an die Bildqualität nötig. Außerdem werden diese Punkte nach einem subjektiven Eindruck des Untersuchers bestimmt. Dies ruft jedoch einen systematischen Fehler hervor.

### **Rectangular Profile**

Gregson hat im Jahr 1995 ein weiteres Verfahren zur Bestimmung des Gefäßdurchmessers vorgestellt [20]. Dabei werden zunächst die Maximal- und Minimalwerte des Helligkeitsprofils ermittelt. Erstere stehen für den Hintergrund und letztere entsprechen dem Gefäßgrund. Ein Rechteck wird dabei so angepasst, dass seine Fläche der Fläche unter dem Gefäßprofil entspricht und seine Höhe der Differenz aus Maximalwert und Minimalwert gleicht. Der Gefäßdurchmesser ergibt sich dann aus der Breite des Rechtecks.

Neben dem Fehler aufgrund der manuellen Bestimmung des minimalen und maximalen Niveaus ruft der Unterschied an beiden Gefäßseiten einen Fehler bei der Berechnung der

Fläche hervor und infolgedessen wird der Gefäßdurchmesser falsch gemessen. Außerdem ändert sich die berechnete Fläche in Abhängigkeit der Stärke des Reflexstreifens.

### **Fitting von Modellkurven**

Michoud et al. stellten im Jahr 1993 ein neues Verfahren vor [21]. Dieses basiert auf der Entstehung eines theoretischen Gefäßprofils nach dem Lambert-Beer'schen-Gesetz. Sie haben dabei zwei verschiedene theoretische Gefäßprofile modelliert. Modell A betrachtet nur die Blutsäule und geht von einer gleichmäßigen Verteilung der roten Blutkörperchen und einem daher konstanten Absorptionskoeffizienten aus. Im Vergleich zum Modell A wird im Modell B ein Plasmarandstrom betrachtet, der die Blutsäule umgibt. Angenommen wird dabei, dass sich die Blutkörperchen gleichmäßig in der Blutsäule verteilen, während deren Konzentration im Plasmarandstrom linear abnimmt.

Die generierten Profile werden mit dem realen Gefäßprofil senkrecht auf dem Gefäßverlauf in Übereinstimmung gebracht. Hierbei wird das Verfahren der nichtlinearen Levenberg-Marquardt-Transformation bei Modell A und das Verfahren der Progressiven Estimation bei Modell B verwendet, um die Parameter aus den Formeln zu bestimmen bzw. abzuschätzen. Einer von diesen Parametern ist der Gefäßdurchmesser. Dabei sind jedoch die optische Auflösung des gesamten Systems, Rauschen und die Änderung im Absorptionsverhältnis des Gefäßes nicht berücksichtigt.

Zhou und Rzeszotarski et al. haben im Jahr 1994 theoretische Gefäßprofile nach der Gauß-Funktion modelliert [22]. Dabei werden die optimalen Parameter der Gaußkurve so ermittelt, dass diese am besten dem realen Gefäßprofil entspricht. Der Gefäßdurchmesser wird dann in der resultierenden Funktion definiert.

Gao et al. beschäftigten sich 2001-2004 in mehreren Arbeiten mit der Bestimmung von Gefäßdurchmessern anhand von Gauß-Funktionen [23-25]. Dabei werden zwei Gauß-Funktionen unabhängig voneinander mit Gewichtungsfaktoren angepasst, um das Gefäßprofil nachzubilden, oder zwei Funktionen werden addiert oder subtrahiert, um das gesamte Gefäßprofil mit Reflexstreifen zu erzeugen und im Ergebnis die Modellfunktion darzustellen. Dabei wird das Verfahren der nicht-linearen Levenberg-Marquardt-Transformation verwendet, um die Parameter zu bestimmen. Bei den automatischen Messungen anhand dieses Verfahrens wären jedoch die Generierung der Gewichtungsfaktoren für den Reflexstreifen sowie die zuverlässige Bestimmung der Mittellinie der Gefäße problematisch.

Gang et al. benutzten im Jahr 2004 einen zweidimensionalen Gauß-Filter (2. Ordnung), um das Gefäß zu detektieren und seinen Durchmesser zu bestimmen [26]. Bei der besten Übereinstimmung zwischen dem 2D-Filter und dem Gefäßabschnitt wird der Gefäßdurchmesser aus den Filterparametern bestimmt.

Lowell et al. haben ebenfalls ein zweidimensionales Gauß-Modell zur Gefäßdurchmesserbestimmung benutzt [27]. Das 2D-Modell wird mit einem Gefäßsegment in Übereinstimmung gebracht. Die Modellparameter werden in einem zweistufigen Optimierungsprozess ermittelt,

sodass das Gefäßsegment möglichst optimal nachgebildet wird. In der ersten Stufe wird die Orientierung des Gefäßsegments bestimmt und in der zweiten Stufe die Weite der Gaußfunktion ermittelt, die der Gefäßweite entspricht.

Bei dem 2D Modell ist die sichere Übereinstimmung als Vorteil zu werten. Dagegen ergibt sich aus dem erforderlichen Zeitaufwand ein Nachteil.

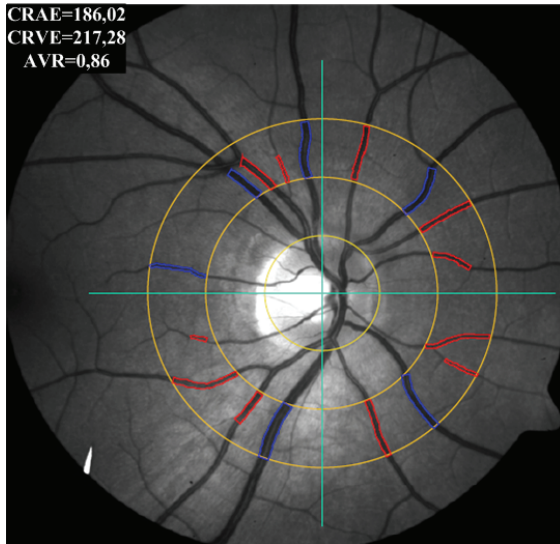
### 3.3 Statische und dynamische retinale Gefäßanalyse

Die retinale Gefäßanalyse ist ein In-vivo-Untersuchungsverfahren, bei dem der Durchmesser der Netzhautgefäße und dessen Veränderungen bestimmt werden können. Daher können definierte Messbeziehungen berechnet werden. Darauf bauen verschiedene Verfahren der okulären Diagnostik und Therapiekontrolle auf.

Die retinale Gefäßanalyse lässt sich in zwei große Bereiche einteilen, die statische und die dynamische Gefäßanalyse. Während die statische Gefäßanalyse nur Einzelbilder auswertet und damit einen Augenblickszustand erfassen kann, analysiert die dynamische Gefäßanalyse eine Bildfolge. Sie kann daher Gefäßantworten und zeitliche Änderungen untersuchen.

#### 3.3.1 Statische retinale Gefäßanalyse

Die Leistungsfähigkeit der statischen Gefäßanalyse liegt in der Früherkennung und der Verlaufsbeobachtung mikrovaskulärer Veränderungen anhand der Messungen der Durchmesser der retinalen Venen und Arterien in Einzelfundusbildern. Dadurch können mehrere Kenngrößen ermittelt werden. Anhand ihrer Werte können der Gefäßzustand am Augenhintergrund objektiv und quantitativ beurteilt und Risikofaktoren bzw. -indikatoren abgeleitet werden. Dabei werden Arterien und Venen, welche sich in einem kreisförmigen Bereich um die Papille befinden, segmentell entlang der Gefäßabschnitte gemessen und es wird ein Mittelwert gebildet. Damit wird der Einfluss des Ortsverlaufs beseitigt (Abb. 13). Aus den gemessenen Durchmessern der Arterien und Venen in Einzelfundusbildern werden sowohl das zentrale arterielle als auch das venöse Gefäßäquivalent (CRAE, CRVE) sowie das arterio-venöse Verhältnis (AVR) als Kenngröße in Anlehnung an die Methode nach ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities Study) berechnet [28].



**Abb. 13:** AVR-Bestimmung durch das VesselMap-Messverfahren der Firma Imedos im Einzelfundusbild (Rot: Arterien, Blau: Venen). Der Messbereich liegt zwischen zwei- und dreimal dem Papillenradius vom Papillennittelpunkt

Durch die Bestimmung der Gefäßäquivalente (CRAE, CRVE) wird der Einfluss der individuellen Gefäßmuster berücksichtigt. Die individuellen retinalen Arterien und Venen werden nach der Formel von Hubbard zusammengefasst, dabei werden die Durchmesser der kleinen und großen Gefäße in der Retina gemessen und die Gefäßäquivalente bestimmt.

Ein Risiko für systemische mikrovaskuläre Erkrankungen kann anhand des reduzierten Wertes der Gefäßäquivalente im Vergleich zum normalen Standardwert nachgewiesen werden. Die klinische Relevanz der Gefäßäquivalente (CRVE, CRAE) wurde in einer epidemiologischen Studie von Ikram et al gesichert [29]. Ähnliche Studien haben Klein et al. im Bereich der Retina durchgeführt. Dabei wird festgestellt, dass breitere Venen und Arterien anhand des größeren Werts der CRVE und CRAE einen Risiko- und prognostischen Indikator für die Progression einer diabetischen Retinopathie darstellen können [29].

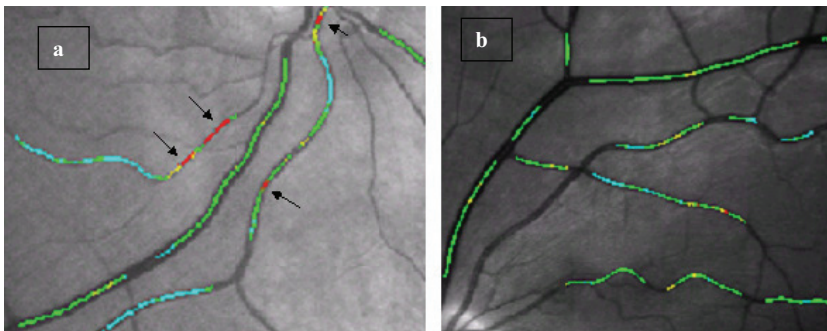
Der AVR ist ein arterio-venöser Verhältniswert, welcher durch Division von CRAE durch CRVE entsteht. Durch dieses Verhältnis wird der Einfluss der Veränderungen des Abbildungsmaßstabs vermindert und die Messunsicherheit minimiert. Diese kann bei der Abbildung der Arterien und Venen aufgrund der systematischen und zufälligen Fehler auftreten. Damit kann das AVR als eine definierte Messbeziehung unter bestimmten Bedingungen stationäre Verhältnisse beschreiben, wie z.B. eine generelle arterielle

Gefäßengstellung, welche bei normalem Venendurchmesser einen zu kleinen AVR-Wert aufweist.

Die US-amerikanische ARIC-Studie hat anhand tausender Augenuntersuchungen den Zusammenhang zwischen den Veränderungen des AVR und internistischen Erkrankungen analysiert. Als Ergebnis hat die Studie den von Blutdruck und anderen Risikofaktoren unabhängigen Zusammenhang zwischen dem verringerten AV-Faktor und einem kardio-vaskulären Gefäßrisiko bei den weiblichen Teilnehmern und dem Schlaganfall und Diabetes mellitus bei den weiblichen und männlichen Teilnehmern nachgewiesen.

Anhand des AVR-Wertes kann das Risiko des Schlaganfalls und anderer schwerer vaskulärer Erkrankungen klassifiziert werden. In dieser großen epidemiologischen Studie von Wong wurde die klinische Relevanz des AVR als Risikofaktor für den Schlaganfall sowie die kardio-vaskulären Erkrankungen wissenschaftlich gesichert [30].

Als weitere statische Kenngröße wurde von Fink et al. der relative segmentelle Widerstandsindex definiert [31]. Dabei wird anhand des relativen Gefäßdurchmessers, welcher sich aus dem Durchmesser der Gefäßsegmente bezogen auf den mittleren Gefäßdurchmesser des betrachteten Abschnitts ergibt, der relative Strömungswiderstand segmentweise berechnet, farbig codiert und im Funktionsbild dargestellt (Abb. 14). Durch diese Kenngröße wird die Funktion der Gefäßsegmente beschrieben.



**Abb. 14: Funktionsbilder; Relativer Segmenteller Widerstandsindex (blau: geringer Widerstand; rot: hoher Widerstand; grün: Mittel des Widerstandes über dem Gefäßabschnitt; a: Beispiel Glaukomaug mit häufigen Kaliberschwankungen und Engstellen (Pfeile); b: gesundes Auge mit normalen Kaliberschwankungen) [31]**

In Abb. 14 sind die am Glaukomaug häufig auftretenden Kaliberschwankungen im Vergleich zu den normalen Kaliberschwankungen im gesunden Auge zu sehen. Die Gefäße in den Funktionsbildern sind farbig dargestellt. In diesem Beispiel sind die fokalen Engstellen,

welche einen hohen Strömungswiderstand haben, rot markiert. Diese Stellen werden als Risikofaktor betrachtet und sind durch die neue Technik objektiv erfassbar und mit Funktionsbildern sehr schnell erkennbar.

Anhand der klinisch-epidemiologischen Studien kann die Relevanz der statischen Gefäßanalyse zur Beschreibung des Zustandes des Gefäßsystems beschrieben werden und Risikofaktoren festgelegt werden. Unter der Voraussetzung einer hinreichenden Reproduzierbarkeit der angewendeten Messverfahren besitzt die statische Gefäßanalyse ein hohes Potenzial zur individuellen Diagnostik sowie der Therapiekontrolle von Augenerkrankungen.

### 3.3.2 Dynamische Gefäßanalyse

Die dynamische Gefäßanalyse analysiert im Vergleich zur statischen Gefäßanalyse nicht Einzelbilder, welche nur Augenblickszustände zeigen können, sondern eine Bildsequenz von z. B. 25 Fundusbildern/Sekunde und kann damit die Funktionsweise, den Zustand des Netzhautgefäßsystems und der retinalen Autoregulationsmechanismen bzw. Veränderungen des Gefäßsystems erfassen und bewerten.

Einerseits können die Durchmesser der retinalen Gefäße, welche durch die Vasomotorik, Blutdruckschwankungen und die Pulswelle des Herzens örtlich und zeitlich beeinflusst werden, mithilfe der Echtzeit-Gefäßdurchmesser-messungen entlang der Gefäße bzw. in ihrem zeitlichen Verlauf ermittelt werden. Dafür wird die Netzhaut kontinuierlich aufgenommen und in jedem Bild der Sequenz die gleichen Gefäßabschnitte automatisch vermessen. Anhand der erfassten Daten können enge und weite Stellen entlang der Gefäßschnitte aufgelöst und quantifiziert werden. Durch die zeitlichen Aufzeichnungen kann die dynamische Gefäßanalyse die Vasomotorik der Gefäße, physiologische, krankhafte und therapeutische Veränderungen analysieren.

Andererseits können die Gefäßreaktionen anhand der Provokationsmethoden, welche während der dynamischen Gefäßanalyse appliziert werden, angezeigt werden. Dadurch werden selektiv spezielle Funktionen der Gefäße angesprochen und die Autoregulationsmechanismen können untersucht werden. Ein Beispiel dafür ist die Flickerstimulierung. Das Flickerlicht beleuchtet im Hell-Dunkel-Wechsel den Augenhintergrund und stimuliert die Sinneszellen. Die Neuronen beginnen zu feuern. Die neurovaskuläre Kopplung führt zur Anregung der endothelialen NO-Synthese. Das dadurch entstehende Stickoxid (NO) bewirkt als leistungsfähiger Vasodilatator die Erweiterung der Gefäßsegmente. Das Flicker-Dilatationsmaximum ist daher im Vergleich zum Ausgangsgefäßdurchmesser (Baseline) als dynamische Kenngröße benannt worden.

Mehrere Arbeitsgruppen haben durch die Untersuchung von Gesunden und Patienten mit Augenerkrankungen herausgefunden, dass das Flicker-Dilatationsmaximum bei Patienten deutlich kleiner ist als bei Gesunden. Beispielhaft haben Garhöfer et al. durch eine wissenschaftliche Studie den frühzeitigen Nachweis der endothelialen Dysfunktion bei Patienten mit Diabetes mellitus anhand des reduzierten Flicker-Dilatationsmaximums gesichert [32]. Daher gilt das Flicker-Dilatationsmaximum als funktionsdiagnostischer Risikoindikator für die endotheliale Dysfunktion.

### 3.3.3 Methodik der Gefäßanalyse

Der Retinal Vessel Analyser (RVA) und Dynamic Vessel Analyser (DVA) der Firma Imedos GmbH sind die einzigen Gerätesysteme zur dynamischen Gefäßanalyse.

Der RVA bzw. DVA kann die Gefäßdurchmesser zeitlich und örtlich entlang der Gefäßabschnitte erfassen und analysieren. Die ermittelten Gefäßdurchmesser bilden die messtechnische Datenbasis der Gefäßanalyse, aus der dann die zeitlichen und örtlichen Änderungen mit Analysemethoden untersucht werden.

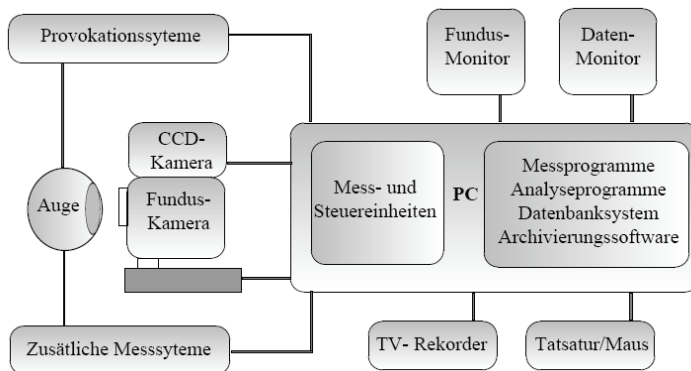


Abb. 15: System für die dynamische Gefäßanalyse (schematisch)

Abb. 15 stellt schematisch das Gefäßanalysesystem dar. Es besteht aus Funduskamera, einer CCD-Kamera, einem PC mit hard- und softwareseitigen Mess-, Steuer- und Auswertemodulen sowie einer Datenbank, mindestens einem Bildschirm, Maus und Tastatur als Eingabegeräte sowie Provokations- und Messsystemen.

Die Funduskamera beleuchtet den Augenhintergrund durch ein spezielles Filter, mit dessen Hilfe der Kontrast zur Gefäßabbildung für die CCD-Kamera optimiert wird. Die Fundusbilder werden durch die CCD-Kamera digitalisiert und in den Mess- und Auswertemodulen ausgewertet. Die Durchmesser aller Gefäßabschnitte werden durch einen Messalgorithmus in jedem Fundusbild bestimmt. Daher kann die statische Gefäßanalyse auf dem Fundusbild durchgeführt werden. Verschiedene Analysemethoden können auf die erstellte Datenbasis für die dynamische Gefäßanalyse zugreifen. Deren Ergebnisse können dann mithilfe von Protokollen oder Grafiken ausgewertet werden.

Für die funktionale Untersuchung der Gefäßsysteme ist ein Provokationssystem im Gerätesystem integriert. Weitere Provokationssysteme können über diverse Interfaces angesteuert werden, mit deren Hilfe provozierte Gefäßreaktionen aufgezeichnet und analysiert werden können.



## **4 Stand der Wissenschaft und Technik**

Bei der Gefäßdurchmessermessung spielt die Möglichkeit, das Messverfahren zu kalibrieren und die Einflüsse der Änderungen der biologischen und technischen Parameter der Gefäßabbildung auf die Linearität der Messbeziehung bei der Gefäßanalyse zu erfassen, eine große Rolle. Ein wichtiger Ansatz dafür ist die Evaluierung bzw. Optimierung der Verfahren mit Hilfe von Gefäßmodellen. Diese werden durch körperliche bzw. numerische Modelle realisiert. Beide Wege werden im Folgenden kurz beschrieben.

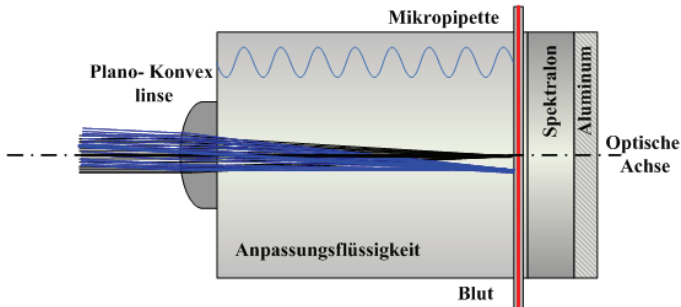
### **4.1 Körperliche Modelle**

Denninghoff et al. stellten im Jahr 2000 ein mechanisches körperliches Modell vor [33], um die erste und zweite Generation der EOX (Eye Oximeter), welche von Denninghoff et al. entwickelt wurden, evaluieren zu können. Dieses Modell ist in Abb. 16 dargestellt.

Das Modell simuliert die optischen Eigenschaften des Auges, der retinalen Gefäße und des Fundus. Die Gefäße werden hierbei durch Mikropipetten nachgebildet. Diese sind 10 cm lang und haben einen Durchmesser von 268  $\mu\text{m}$ . Um einen realitätsnahen Durchmesser der Mikropipetten zu erhalten, wurden diese mithilfe eines Bunsenbrenners erhitzt und gleich gestreckt, damit sich der Durchmesser auf einen Bereich von 110 bis 268  $\mu\text{m}$  verringert. Ein mechanisches Gehäuse soll den Augapfel simulieren. Eine Spektralonplatte ist auf einer Aluminiumscheibe aufgebracht und wird verwendet, um die retinalen Schichten mit ihren optischen Eigenschaften nachzubilden. Durch die Dicke der Spektralonplatte kann die Größe der Diffusion auf die simulierte Retina kontrolliert werden. Das Gehäuse bzw. der Augapfel wurde mit flüssigem Material gefüllt, dessen Refraktions-Index an den des Pipettenglases angepasst ist. Die Reflexions- und Refraktions-Effekte werden dadurch beseitigt. Eine Plano-Konvex-Linse ist auf dem Gehäuse aufgebracht und simuliert die Kornea und die Augenlinse. Es wird menschliches, mit Antikoagulanzen versetztes Vollblut verwendet. Die Konzentration des Hämoglobins der Blutprobe kann geändert und kontrolliert werden. Ein zusätzliches Gerät wird benutzt, um das Blut mit Sauerstoff  $\text{O}_2$ , Stickstoff  $\text{N}_2$  und Kohlendioxid  $\text{CO}_2$  zu versetzen.

Die Sauerstoffsättigung der Blutprobe wird durch das Verhältnis zwischen dem zugesetzten  $\text{O}_2$  und  $\text{N}_2$  kontrolliert. Mit Hilfe einer Pumpe wird der Blutfluss von 34  $\mu\text{l}/\text{min}$  durch die Pipetten erzeugt. Die retinalen Gefäße werden durch die EOX mit einem Laserstrahl gescannt. Das vom Fundus reflektierte Licht wird gesammelt und analysiert. Durch das Gefäßintensitätsprofil wird die Sauerstoffsättigung des Gefäßblutes bestimmt. Dasselbe

wurde für das Gefäßmodell durchgeführt. Die durch die EOX bestimmte Sauerstoffsättigung wird mit der Sauerstoffsättigung des ins Modell eingegebenen Blutes verglichen und die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der EOX getestet.



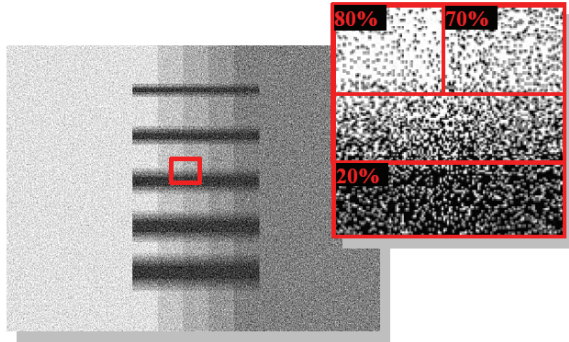
**Abb. 16:** Schematische Darstellung des Modells für Auge und Gefäß. Eine Mikropipette wird als Gefäß verwendet. Eine Spektraltonplatte und Aluminiumschicht entsprechen der reflektierenden retinalen Schichten. Die Plano-Konvexlinse simuliert die Reflexion an Kornea und Augelinse [33].

Dieses Modell ist zwar geeignet für die Evaluierung der Gefäßdurchmessermessalgorithmen, aber es fehlt die Modellierung der kleinen Gefäße mit einem Durchmesser  $d < 110 \mu\text{m}$ . Weiterhin könnten die optischen Eigenschaften des Blutes durch die Untersuchungen geändert werden. Der hohe technologische Aufwand zur Realisierung des Modells ist ein weiterer Nachteil.

Ein Ansatz zu einem Prüftarget lieferte Seifert im Jahre 2003 [34]. Dabei wurden Gefäßphantome geschaffen, mit denen die Gefäßdurchmessermessalgorithmen kalibriert werden sollten. Das Target besteht aus einem Keramikstück, worauf fünf Gefäßphantome mit fünf verschiedenen Durchmessern 6, 9, 12, 15, 18 Pixel auf einem fünf hellkeitsstufigen Hintergrund gelegt sind (Abb. 17). Die Helligkeit bzw. der Grauwertabstufungen der Pixel erfolgt einer Schwarzverchromung nach bestimmten Füllfaktoren. Wobei der Füllfaktor 100 % bedeutet, dass die Helligkeit des Pixels im Maximum ist bzw. keinen schwarzen Chrompunkt (rein Keramik) beinhaltet. Die Helligkeit der Pixel wird nach ihrem Füllfaktor bestimmt. Die Gefäßgrundhelligkeit entspricht 20 % in den fünf Gefäßphantomen und die Hintergrundhelligkeit ist in fünf Stufen 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 % verteilt. Jedes Rasterpixel beträgt  $10 \times 10$  Punkte. Dabei ist die Punktgröße, welche beim Hersteller realisiert werden konnte, größer als  $5 \mu\text{m}$ .

Dieses Target wird durch Fundus- und CCD-Kamera in bestimmten Aufnahmebedingungen aufgenommen. Die Kontraste in den fünf Helligkeitszonen werden anhand der Targetabbildung berechnet und mit den üblichen Kontrasten am Augenhintergrund

verglichen. Weiterhin wurden das Verhalten der Grauwertabbildung des Targets und ihre realen Einschränkungen diskutiert.



**Abb. 17:** Das Prüftarget. Beim AOI ist zu sehen, wie der Grauwert der Pixel durch die Schwarzverchromung erreicht wird.

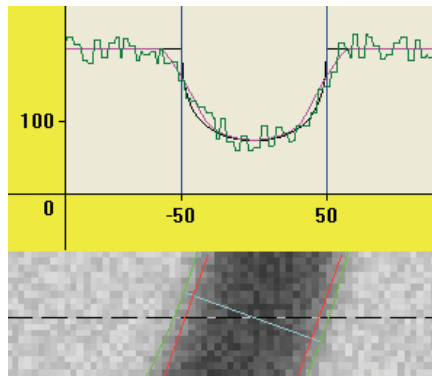
Die erforderlichen Parameter für den Beschichtungsprozess konnten nicht erreicht werden. Eine weitere Skalierung des Modells schied wegen der dann ungenügenden Lichtleistung der Funduskamera aus. Definierte Kontrastverhältnisse durch das Target sind sehr schwierig, einzustellen, wobei die Kontrastwerte im Kamerabild extreme Werte erreichen, welche in realen Fundusbildern nicht vorkommen.

## 4.2 Numerisches Modell

Der andere Weg, um die Möglichkeit für die Kalibrierung der Messverfahren ohne ein körperliches Gefäßmodell zu schaffen, ist die Erarbeitung eines numerischen Abbildungsmodells. Vilser und Münch haben ein solches numerisches Gefäßhelligkeitsmodell vorgestellt [1]. Dieses Modell stellt die Ausgangsbasis der vorliegenden Arbeit dar. Im Rahmen der Arbeit wurde es neu implementiert, aktualisiert und wesentlich erweitert.

Das Modell beschreibt den Abbildungsvorgang von der Gefäßbildentstehung am Augenhintergrund bis hin zur Gefäßabbildung am Raster der CCD-Kamera. Dem Modell zur Gefäßbilderzeugung liegt ein numerischer Algorithmus zugrunde, welcher viele technische und biologische Eingabeparameter, die den Abbildungsvorgang charakterisieren, besitzt. Das Modell wird im Folgenden kurz beschrieben.

Es wird angenommen, dass sich die Gefäße durch die Absorption, des an den Fundusschichten diffus reflektierten Lichtes, abbilden. Der Augenhintergrund wird dabei mit einer gleichmäßigen Beleuchtung  $H$  beleuchtet. Das Blut in den Gefäßen absorbiert dieses Licht entsprechend dem Lambert-Beer-Gesetz und es ergibt sich eine Helligkeitsverteilung in Abhängigkeit von der Dicke der Blutschicht und vom Extinktionskoeffizient des Blutes. Wie in Abb. 18 gezeigt wird. Dabei wird das Gefäß als Zylinder bzw. sein Querschnitt als Kreis angenommen.



**Abb. 18:** Ein Beispiel für das durch das numerische Modell simulierte Gefäßhelligkeitsprofil und einen Gefäßabschnitt

Durch den optischen Übertragungsweg (Auge, Funduskamera) wird das Helligkeitsprofil verschmiert. Die Verschmierung wird durch eine gleitende Mittelwertbildung über den Bereich der eingegebenen optischen Auflösung simuliert.

Der zweidimensionale Gefäßverlauf wird unter Berücksichtigung der Schräglage und Krümmung des Gefäßes simuliert. Im Bezug auf ein Koordinatensystem, welches parallel zu dem CDD-Raster verläuft, werden die Schräglagewinkel sowie die Krümmung als Kreisform betrachtet. Anhand der Koordinatentransformation wird die Modellierung des Gefäßverlaufs durchgeführt.

Das zweidimensionale Gefäßhelligkeitsbild wird durch eine CCD-Kamera aufgenommen. Durch die CCD-Matrix wird eine Rasterung des Helligkeitsbildes durchgeführt. Dabei wird die Helligkeit über die Fläche jedes Rasterpixels integriert und als resultierender Helligkeitswert des Rasterpixels zurückgeliefert. In jedem Pixel der CCD-Kamera wird ein Rauschen erzeugt. Dieses Rauschen wird im Modell als Zufallswert angenommen, der zu der Abbildungsfunktion addiert wird.

Bei diesem Modell ist keine spezielle Hardware nötig und, wodurch eine ortsunabhängige Durchführung möglich ist. Diese geschieht mittels Parametersimulation. Es gibt aber noch eine Reihe unberücksichtigter technischer und biologischer Parameter, weshalb es erweitert wurde. Die Implementierung des erweiterten Modells wird im nächsten Abschnitt vorgestellt.

## 5 Implementierung des erweiterten numerischen Gefäßmodells

Es erwies sich aus Sicht der statischen und dynamischen retinalen Gefäßanalyse als notwendig, die wesentlichen Messfehler sowohl der automatischen Messalgorithmen als auch der manuellen Messungen an modellierten Gefäßen experimentellen Untersuchungen zu unterziehen [1] [35]. Das vorhandene numerische Modell von Vilser und Münch wird zugunsten besserer Flexibilität und Erweiterbarkeit in Matlab© neu implementiert und zur Untersuchung weiterer Einflussgrößen erweitert. Im erweiterten Modell können nun die Parametereinflüsse in jedem Modellierungsschritt untersucht werden.

Modelliert werden zusätzlich die Reflexstreifen, welche sich durch die regulären Reflexionen des Beleuchtungslichtes auf den Gefäßwänden bzw. den Blutzellen herausbilden. Die Reflexstreifen überlagern das Helligkeitsprofil in Abhängigkeit von ihrer Intensität, Breite und Lage zur Gefäßmitte.

Die speziellen Eigenschaften der CCD-Sensoren werden im erweiterten Modell berücksichtigt und durch neue Modellparameter simuliert. Weiterhin wird das Rauschen in realen Fundusbildern untersucht, in neuer Form modelliert und mit den Fundusbildern überlagert.

Es wird eine Ausgabemöglichkeit für generierte Gefäßbilder als Bilddatei geschaffen, die es ermöglicht, beliebige Messmethoden auf diese Bilder anzuwenden und deren Ergebnisse bei der Gefäßdurchmesser messung zu vergleichen.

Mit dem erweiterten Modell soll die Basis für die Validierung der Messbeziehung verbessert werden. Weiterhin wird die Möglichkeit, Korrekturkurven für die Messmethoden abzuleiten, vereinfacht.

### 5.1 Modellstruktur

Die Modellstruktur wird in Abb. 19 dargestellt. Dabei kann man die Erweiterungsschritte gegenüber dem vorhandenen Modell unterscheiden. Den Ausgangspunkt stellt die Simulation eines Helligkeitsprofils senkrecht zum Gefäßverlauf dar. Danach werden diesem Profil die Reflexstreifen überlagert. Das Gefäßprofil wird durch den optischen Übertragungsweg (Auge und Kamera) mit einem Tiefpass gefiltert. Der zweidimensionale Gefäßverlauf unter Berücksichtigung der Schräglage und Krümmung des Gefäßes wird modelliert. Bis zu diesem Modellierungsschritt wird mit einem Punktbildraster gearbeitet, dessen Größe  $m$  in  $\mu\text{m}$  als Variable programmiert wurde.

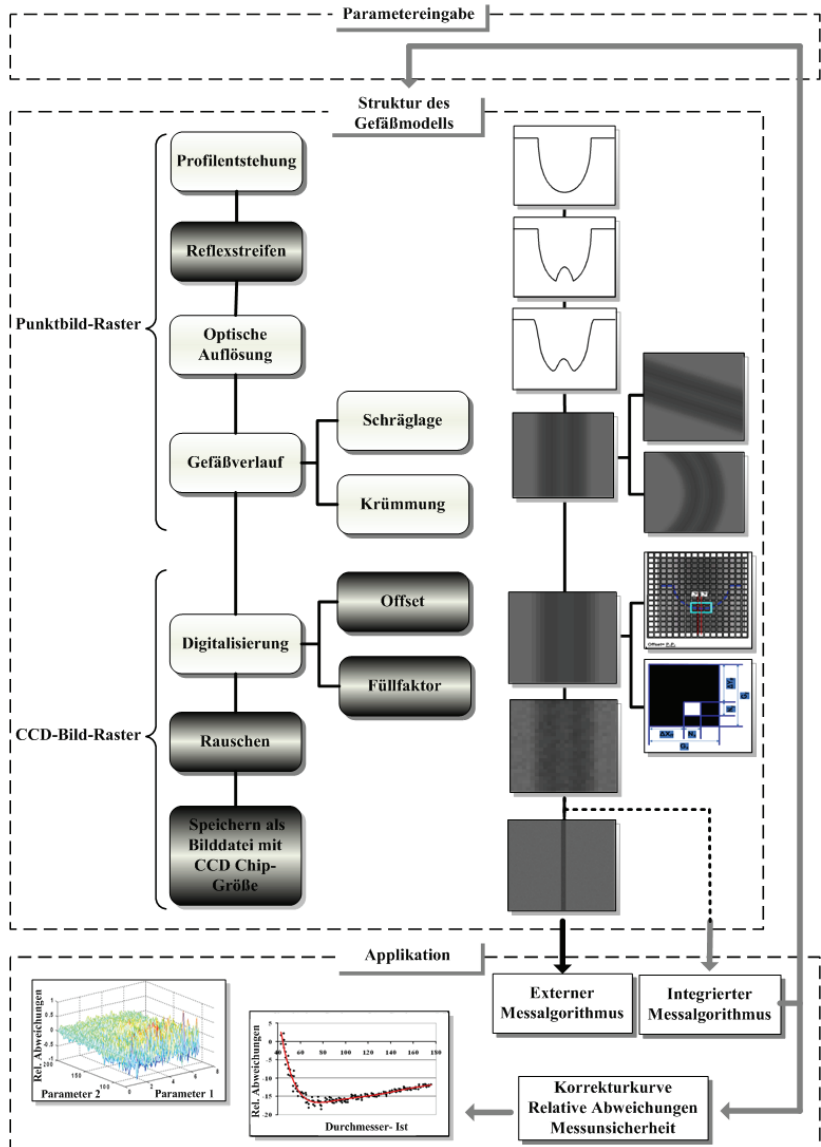


Abb. 19: Modellstruktur. Die dunklen Rechtecke stellen die Erweiterungen dar, die dem vorhandenen Modell hinzugefügt wurden.

Die Gefäßabbildung wird durch das CCD-Kameraraster aufgenommen. Dabei entspricht die Rasterpixelgröße dem Abbildungsmaßstab. Unter Berücksichtigung von Füllfaktor und Offset wird der Mittelwert der Helligkeit über der lichtempfindlichen Fläche eines Rasterpixels berechnet und als Helligkeitswert dieses Pixels geliefert.

Das Rauschen der CCD-Kamera wird mithilfe von Zufallswerten nach Gauß-Verteilung erzeugt und dem Gefäßbild hinzugefügt. In diesen Schritten wird das Pixelbild für kleine Gefäßabschnitte erzeugt. Anschließend kann das Gefäßabschnittsbild entweder dem integrierten Durchmesser-Messalgorithmus übergeben oder in beliebiger CCD-Rastergröße als Bilddatei gespeichert werden. Dadurch kann der Durchmesser des generierten Gefäßes mit beliebigen Messalgorithmen bestimmt werden. Somit können die Einflüsse der Änderungen der Parameter sowie der Aufnahmebedingungen auf die Linearität der Gefäßdurchmesser-Messungen isoliert und untersucht werden.

## 5.2 Qualitative und mathematische Beschreibung der Strukturelemente

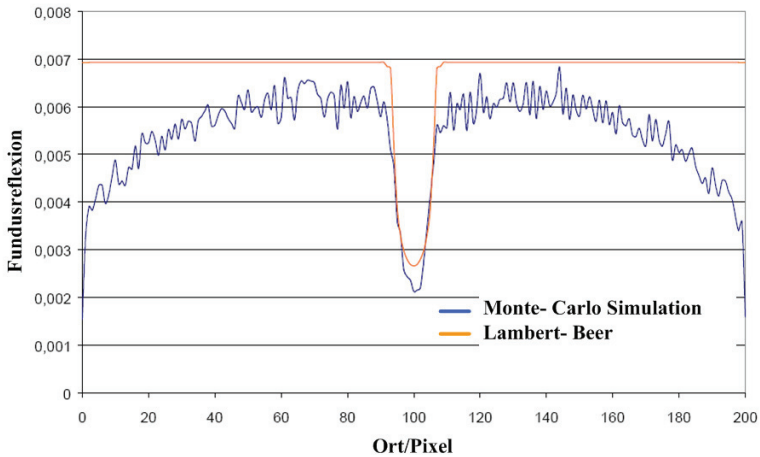
### 5.2.1 Beschreibung des Helligkeitsprofils

In vielen Theorien ist die Lichtausbreitung am Fundus beschrieben worden. Schon die Abbildung der Gefäße am Fundus mit einer Formel zu beschreiben, gestaltet sich sehr schwierig bezüglich der Komplexität der Bestimmung der Werte der vielen optischen und biologischen zeit- und ortsabhängigen Parameter. Die Abhängigkeit des Absorptions- und Streuungs-Koeffizienten des venösen und arteriellen Vollblutes von Wellenlänge, Sauerstoffsättigung und Konzentration des Hämoglobins, die Abhängigkeit der Lichtreflexion von der Pigmentierung des Fundus und der Wellenlänge sowie der zeit- und ortsabhängige Gefäßdurchmesser, die Konfiguration bzw. Geometrie der Beleuchtung und Abbildung müssen in dieser Formel enthalten sein.

Wie bereits in 3.1.1 erwähnt dominiert diejenige Lichtkomponente die Gefäßabbildung, welche die Blutsäule einmal durchläuft. Hammer et al. haben ein einfaches Extinktionsmodell auf der Basis des Lambert-Beer-Gesetzes mit den Ergebnissen eines exakten Strahlungstransportmodells (Monte-Carlo-Simulation) verglichen [36]. Es wurde in diesem Vergleich angenommen, dass die komplizierten Strahlungstransportprozesse in einem Gefäß und seiner Umgebung durch ein einfaches Modell, in dem das Gefäß als Zylinder angenommen wird, approximiert werden können. Bei diesen Untersuchungen wurden die gleichen Werte der optischen und biologischen Parameter in beiden Modellen für sechs Durchmesser (10, 20, 30, 50, 70 und 100  $\mu\text{m}$ ) verwendet. Die örtliche Verteilung der Reflexion über einer Linie senkrecht zum Gefäßverlauf wurde in beiden Modellen berechnet. In Abb. 20 werden beispielhaft Profile für Gefäße von 50  $\mu\text{m}$  Durchmesser angezeigt.



Das durch die zwei Modelle sich ergebende Reflexionsprofil bei der Beleuchtungswellenlänge von 548 nm wurde auf das Profil bei 610 nm normiert, um das unvermeidliche Shading und den Fehler in der Bildausleuchtung (z.B. Randabschattung in der Monte-Carlo-Simulation) zu kompensieren.



**Abb. 20: Reflexion des Fundus mit eingebettetem Gefäß (Durchmesser 50  $\mu\text{m}$ ) bei 548 nm, Monte-Carlo-Simulation und Lambert-Beer-Gesetz [36]**

Weiterhin wurde die Reflexion auf dem Gefäß, welche dem Mittelwert der Reflexionen aller auf dem Gefäß liegenden Pixel des normierten Profils entspricht, auf den Mittelwert der Reflexionen der Gefäßumgebungspixel normiert. Dieser Quotient wird jeweils für die untersuchten Gefäße berechnet und angezeigt (Abb. 21).

Die vergleichenden Untersuchungen zeigen eine annähernde Proportionalität der Ergebnisse beider Modelle. Dabei wird eine lineare Regression mit  $R^2 = 0.9989$  für Arterien und  $0.9978$  für Venen zwischen Lambert-Beer-Gesetz und Monte-Carlo gezeigt. Damit konnte gezeigt werden, dass das Extinktionsmodell nach Lambert-Beer-Gesetz geeignet für die Beschreibung der Entstehung der Gefäßprofile ist.

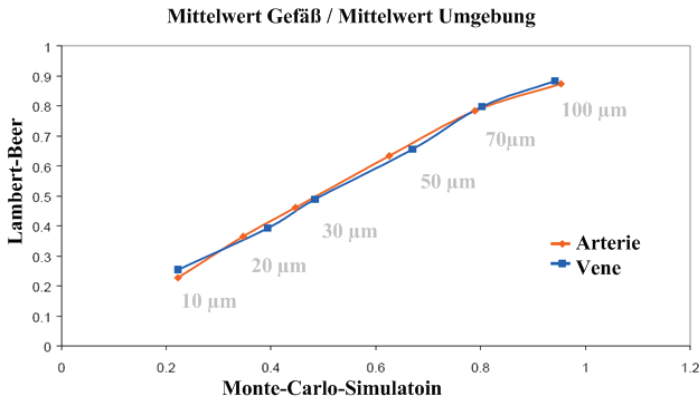


Abb. 21: Quotienten aus der Gefäßreflexion (Mittelwert aller Pixel auf dem Gefäß) und der Umgebungsreflexion; Extinktionsmodell (Lambert-Beer) vs. Monte-Carlo-Simulation. [36]

### Modellierung des Gefäßprofils

Ausgangspunkt stellt eine ringförmige Lichtquelle dar. Diese strahlt das Licht, welches durch einen Bandpass-Filter (z. B. Zeiss-Grün in der Funduskamera FF450) gefiltert wird, mit einem bestimmten Öffnungswinkel ab. Dadurch wird der Augenhintergrund großflächig beleuchtet. Es wird angenommen, dass das Licht von den hinter den retinalen Gefäßen liegenden Fundusschichten diffus reflektiert wird.

Für die Abbildung wirksam werden auf Grund der kleinen Abbildungspupille jedoch ausschließlich Anteile, welche eine geringe Divergenz aufweisen. Daher kann an einem bestimmten Fundusort die Durchstrahlung eines Gefäßes als nahezu parallel angenommen werden (Abb. 22). Für die Gefäßabbildung stellt der Fundus dann eine flächenhafte Quelle der Leuchtdichte bzw. Helligkeit  $H$  dar.

Lichtanteile, welche das Gefäß aufgrund von Streuvorgängen verlassen, ohne die Abbildungspupille zu treffen, müssen im Extinktionskoeffizienten berücksichtigt werden.

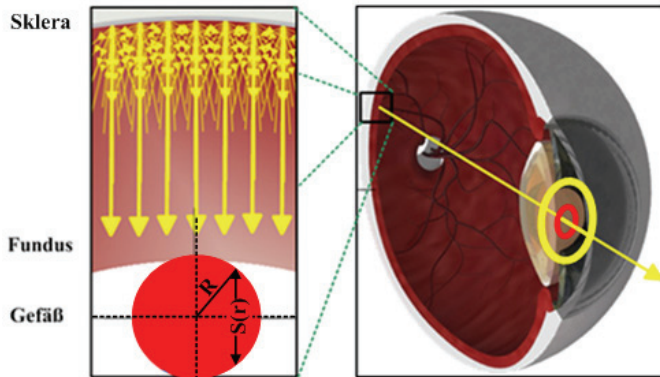


Abb. 22: Gefäßprofilentstehung anhand von Lichtextinktion durch das Blut im retinalen Gefäß nach dem Lambert-Beer-Gesetz; R: Radius; S(r): Dicke der Blutschicht

Bei einer angenommenen gleichmäßigen Beleuchtung der Intensität  $H$  wird das Licht die Blutschicht  $S(r)$  mit dem Extinktionskoeffizienten  $\mu$ , welcher der Absorption und Streuung des Hämoglobins des retinalen Blutes entspricht, entsprechend dem Lambert-Beer-Gesetz durchdringen. Die Gl. 4 beschreibt die Entstehung des Gefäßprofils in Abhängigkeit vom Abstand  $r$  zur Gefäßmitte entlang einer Linie senkrecht zum Gefäßverlauf.

$$h(r) = H e^{-\mu \cdot \chi \cdot S(r)} \quad \text{Gl. 4}$$

Hierbei ist  $\chi$  ein Geometriefaktor, welcher die Anzahl der Durchgänge des Lichts durch das Blut beschreibt. Der Extinktionskoeffizient  $\mu$  ist die Proportionalitätskonstante der Abnahme der Extinktion mit der zunehmenden Blutschichtdicke und der steigenden Hämoglobinkonzentration.

Die Gewichtungsfaktoren in Gl. 1, welche die Gefäßprofilentstehung beschreibt, sind daher durch die Parameter ( $\chi$  und  $\mu$ ) berücksichtigt. Einerseits erfasst  $\mu$  die absorbierten und zurück gestreuten Lichtanteile und andererseits erfasst  $\chi$  den Single- oder Multiplegang durch das Gefäß. Es wird hier der Singlegang bzw.  $\chi=1$  bei der Gefäßmodellierung angenommen.

Wird das Gefäß als Zylinder mit dem Radius  $R$  angenommen, so ergibt sich dann die Schichtdicke aus Gl. 5.

$$s(r) = \begin{cases} 2\sqrt{R^2 - r^2}, & r \leq R \\ 0, & r > R \end{cases} \quad \text{Gl. 5}$$

Lt. Gl. 4 werden Hintergrundhelligkeit, Durchmesser und Extinktionskoeffizient für die Erzeugung des Gefäßprofils benötigt. Der Extinktionskoeffizient  $\mu$  kann im Modell durch direkte Eingabe bzw. die Eingabe der Beleuchtungswellenlänge oder durch Eingabe des Gefäßkontrasts vorgegeben werden. Bei Vorgabe der Schwerpunktleuchungswellenlänge wird der Extinktionskoeffizient des arteriellen und venösen Blutes ausgehend von dem bekannten spektralen Verlauf des Oxy- und Desoxy-Hämoglobins, der Konzentration des Hämoglobins und der Sauerstoffsättigung mithilfe eines vereinfachten Modells bestimmt. Dabei werden konstante Werte für die arterielle und venöse Sauerstoffsättigung sowie die Hämoglobinkonzentration angenommen.

### Berechnung des Extinktionskoeffizientenspektrums

Ist  $r = 0$ , entspricht die Helligkeit  $h$  der Gefäßhelligkeit. Diese beschreibt die proportionale Abnahme der Hintergrundhelligkeit  $H$  wegen der Absorption bzw. Extinktion durch das Hämoglobin im Gefäß gemäß dem Extinktionskoeffizienten ( $\mu$ ). Der Extinktionskoeffizient hängt stark von der Hämoglobinkonzentration und der absorbierenden Dicke bzw. dem Gefäßdurchmesser ab und wird in Gl. 6 entsprechend des Lambert-Beer-Gesetzes beschrieben [37].

$$\mu = \varepsilon_{HB} \cdot C_{HB} \quad \text{Gl. 6}$$

Dabei entsprechen  $\varepsilon_{HB}$  in L/(mmol·cm) der Proportionalitätskonstante und  $C_{HB}$  in mmol/L der Hämoglobinkonzentration im retinalen Blut.

Ausgehend von der Annahme, dass das Blut bzw. Hämoglobin im Blut aus den zwei groben Komponenten (Oxy- und Desoxyhämoglobin) besteht, wird die Konzentration dieser Komponenten im Vollblut  $C_{O2HB}$ ,  $C_{HHB}$  durch die Sauerstoffsättigung im retinalen Blut, welche in Gl. 7 beschrieben wird [37], berechnet.

$$O2S = \frac{C_{O2HB}}{C_{O2HB} + C_{HHB}} \quad \text{Gl. 7}$$

$$C_{O2HB} = O2S \cdot C_{HB}, \quad C_{HHB} = (1 - O2S) \cdot C_{HB} \quad \text{Gl. 8}$$

Durch Einsetzen von Gl. 6 und Gl. 8 erhält man in Gl. 9 ein Spektrum des Extinktionskoeffizienten abhängig von der eingegebenen Sauerstoffsättigung und der Hämoglobinkonzentration, welches bestimmt wird durch das Spektrum der jeweiligen Extinktion von Oxy- und Desoxyhämoglobin (Abb. 23) [37].

$$\mu(\lambda) = [(O2S \cdot \varepsilon_{O2HB}(\lambda) + (1 - O2S) \cdot \varepsilon_{HHB}(\lambda))] \cdot C_{HB} \quad \text{Gl. 9}$$

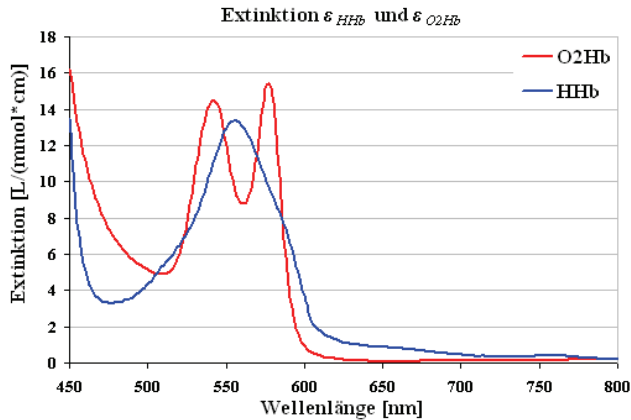


Abb. 23: Spektren der Extinktion des Oxy- und Desoxyhämoglobins [37]

Abb. 24 zeigt das Spektrum der Extinktionskoeffizienten des arteriellen und venösen Blutes. Dabei wird die Sauerstoffsättigung in Arterien mit 95 %, in den Venen mit 55 % und die Hämoglobinkonzentration im retinalen Blut mit 8.46 mmol/L angenommen [38].

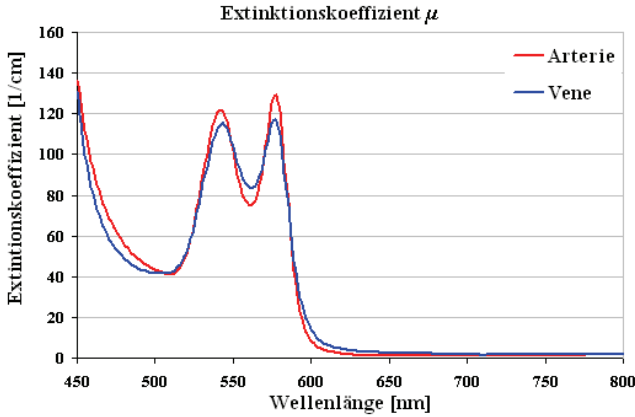


Abb. 24: Spektren der Extinktionskoeffizienten des arteriellen und venösen Bluts mit der Sauerstoffsättigung in den Arterien (95 %) und Venen (55 %) und der Hämoglobinkonzentration 8,46 mmol/L.

Diese Spektren sind im Modell implementiert. Sie sind stark abhängig von vielen anderen Parametern. Einige Faktoren werden in diesen Spektren vernachlässigt. Diese Faktoren können nur individuell experimentell bestimmt werden. Schweitzer hat in seinem Modell zur experimentellen spektrometrischen Bestimmung der Sauerstoffsättigung des retinalen Blutes anhand der Fundusabbildungen die Gl. 10 verwendet [39].

$$E(\lambda) = S + n \cdot \log\left(\frac{1}{\lambda}\right) + c \cdot d \cdot s \cdot [(O_2S \cdot \varepsilon_{O_2HB}(\lambda) + (1 - O_2S) \cdot \varepsilon_{HHb}(\lambda))] \quad \text{Gl. 10}$$

Mit den Streufaktoren der Erythrozyten (S), den Exponenten der wellenlängenabhängigen Streuung (n), dem Geometriefaktor (s) bzw. dem Produkt (c·d·s) und der Sauerstoffsättigung des Blutes (O<sub>2</sub>S) ergibt sich eine Gleichung mit vier Unbekannten. Durch Verwendung von vier Wellenlängen kann das entsprechende Gleichungssystem gelöst und damit die Extinktion bestimmt werden. Diese Faktoren ändern sich individuell örtlich und zeitlich im Fundus.

## Direkte Kontrasteingabe

Aufgrund der starken Abhängigkeit des Extinktionskoeffizienten von vielen unterschiedlichen Parametern wie Beleuchtungswellenlänge, Gefäßgeometrie, Sauerstoffsättigung, Konzentration des Hämoglobin bzw. Hämatokrit und vielen anderen, welche sich zeitlich und örtlich individuell ändern, wird die dritte Möglichkeit zur Berechnung des Extinktionskoeffizienten geschaffen. Dabei wird dieser aus dem Gefäßkontrast berechnet. Das Gefäßprofil der retinalen Arterien und Venen wurde in realen Fundusbildern untersucht und ihre Kontraste nach Michelson gemäß Gl. 11 berechnet. Dabei bezeichnet  $h_{\max}$  die Gefäßumgebungshelligkeit und  $h_{\min}$  die Helligkeit der Gefäßmitte. Ausgehend von Gl. 4 und Gl. 11 kann der Extinktionskoeffizient bestimmt werden, wie in Gl. 12 beschrieben.

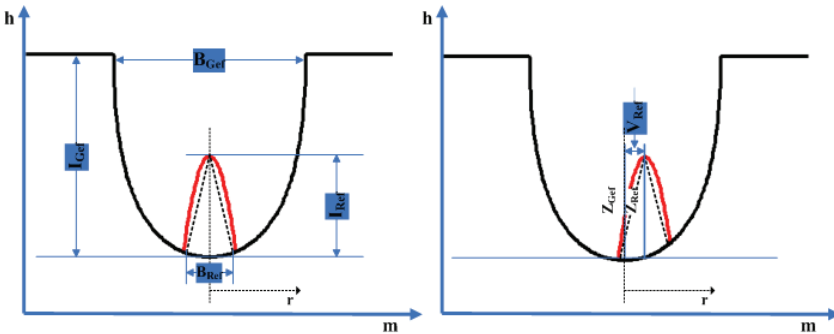
$$k = \frac{h_{\max} - h_{\min}}{h_{\max} + h_{\min}} = \frac{1 - e^{-\mu \cdot d}}{1 + e^{-\mu \cdot d}} \quad \text{Gl. 11}$$

$$\mu = \frac{1}{d} \ln \left[ \frac{1+k}{1-k} \right] \quad \text{Gl. 12}$$

### 5.2.2 Reflexstreifen

Die Ausbildung von Reflexstreifen auf retinalen Gefäßen ist ein komplexer Vorgang, der von einer Vielzahl von Parametern beeinflusst wird. Diese unterteilen sich in biologische und technische Parameter. Die biologischen Parameter wie die hämodynamische Alteration des venösen und arteriellen retinalen Blutes, die normale intravaskuläre Pulsation, schwankende Druckverhältnisse und der metabolische Austausch im Fundus haben ihre Einflüsse auf die Brechungsindizes der Fundusschichten, des Plasmas und der Erythrozyten. Diese beeinflussen daher die Reflexstreifen in ihrer Breite, Intensität und Lage zusammen mit dem Gefäßdurchmesser, der axialen Länge des Auges, dem Pupillendurchmesser, der Rauheit der reflektierenden Oberfläche und der optischen Auflösung des Auges. Manche haben keine konstanten Werte, sondern ändern sich zeitlich und örtlich im Fundus. Unter technischen Parametern versteht man die Geometrie und Intensität der Beleuchtung und Abbildung, die

optische Auflösung der Funduskamera und die fotometrische Auflösung sowie den Dynamikbereich der CCD-Sensoren. Dies ruft eine große Komplexität für die mathematische Beschreibung der Reflexstreifen hervor. Deswegen werden die Reflexstreifen bezüglich ihrer Intensität, Breite und Lage zum Gefäßzentrum in vielen realen Fundusbildern untersucht und ihre Wertebereiche bestimmt, um sie empirisch nachzubilden. Die Reflexstreifen verschieben sich manchmal aufgrund der Position des Gefäßes in der Retina bzw. des Abstands von der optischen Achse.



**Abb. 25:** Darstellung der Reflexstreifen;  $B_{Gef}$ : Gefäßbreite;  $I_{Gef}$ : Gefäßintensität;  $B_{Ref}$ : relative Breite der Reflexstreifen;  $I_{Ref}$ : relative Intensität der Reflexstreifen;  $Z_{Gef}$ : Gefäßzentrum;  $Z_{Ref}$ : Reflexzentrum;  $V_{Ref}$ : Verschiebung des Reflexes vom Gefäßzentrum

Eingegeben werden die relative Intensität  $I_{Ref}$ , die relative Breite  $B_{Ref}$  und die relative Verschiebung  $V_{Ref}$ , bzw. die Distanz zwischen dem Gefäßzentrum  $Z_{Gef}$  und dem Reflexzentrum  $Z_{Ref}$ , um die Reflexstreifen zu modellieren (Abb. 25 ).

Die Intensität der Reflexstreifen wird auf das Gefäß normiert und die Lage des Reflexstreifenzenrums auf dem Gefäßprofil anhand der eingegebenen relativen Verschiebung vom Gefäßzentrum festgelegt.

Der nichtlineare Intensitätsverlauf am Reflexstreifen hat seine Ursachen in der Rauheit der reflektierenden Gefäßoberfläche und in der optischen Auflösung des Systems. Für die empirische Nachbildung eignen sich Splines. Als Splines bezeichnet man stückweise definierte polynomische Funktionen, die häufig zur Interpolation genutzt werden.

Aus der Gl. 4 wird unter Berücksichtigung der Reflexstreifen das Gefäßprofil durch Gl. 13 modelliert.



$$h_1(r) = \left\{ \begin{array}{ll} \text{Spline} = f(r, B_{Ref}, I_{Ref}) & \text{wenn } \left( V_{Ref} - \frac{B_{Ref}}{2} < r < V_{Ref} + \frac{B_{Ref}}{2} \right) \\ H \cdot e^{-\mu \cdot \chi \cdot S(r)} & \text{andernfalls} \end{array} \right\} \quad \text{Gl. 13}$$

### 5.2.3 Profilfilterung (Optische Auflösung)

Die Beugungseinflüsse des Lichtes sowie die chromatische und sphärische Aberration der optischen Schichten des Auges und der Linse in der Funduskamera begrenzen das erreichbare optische Auflösungsvermögen des Gesamtsystems Gerät - Auge. Dies ist einerseits bestimmt durch die Lichtquelle bzw. ihre Wellenlänge und den Akkommodationszustand des Auges und andererseits durch die abbildungsseitigen Pupillendurchmesser. Das Auflösungsvermögen wird nach dem Rayleigh'schen Kriterium als Kehrwert des Radius des Beugungsscheibchens  $R_b$  eines Bildpunktes berechnet [40]. Dabei beschreibt  $R_b$  den Radius des innersten Beugungsscheibchens in der Abbildung einer punktförmigen Lichtquelle, welche als konzentrische Beugungsringe abgebildet wird. Die optische Auflösung dieses Systems entspricht einerseits dem minimalen Abstand zwischen zwei abgebildeten Punkten bzw. ihren Beugungsscheibenmitten, sofern diese zwei Punkte noch getrennt wahrgenommen werden können.

Unter dem Einfluss der endlichen optischen Auflösung wird das Helligkeitsprofil der Gefäße einer örtlichen Tiefpassfilterung unterzogen. Dies wird durch den Modellparameter „Optische Auflösung“ beschrieben und durch gleitende Mittelwertbildung über den Bereich der optischen Auflösung realisiert.

$$h_2(r) = \frac{m}{a} \sum_{i=-\frac{a}{2m}}^{\frac{a}{2m}} h_1(r + i \cdot m) \quad \text{Gl. 14}$$

Die Helligkeitswerte an den Stützstellen im Modellraster  $m$  werden nach Gl. 14 berechnet und an jeder Stelle phasenrichtig durch die Mittelwertbildung ersetzt. Die Fensterbreite dieses Filters entspricht dem Parameter „Optische Auflösung“. Die optische Auflösung bestimmt daher den kleinsten Abstand in  $\mu\text{m}$ , der es erlaubt, zwei benachbarte Linien zu erkennen.

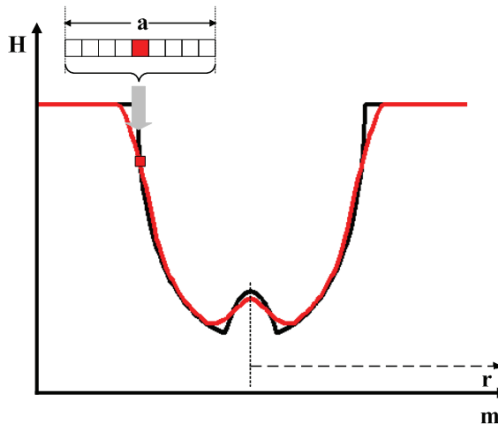


Abb. 26: Simulation der optischen Auflösung;  $a$ : eingegebene optische Auflösung bzw. Fensterbreite des Mittelwertfilters; rot: das Gefäßprofil nach dem Einsatz des Effekts der optischen Auflösung

Abb. 26 zeigt den Effekt der optischen Eigenschaften der Übertragungskette auf dem Gefäßhelligkeitsprofil, wobei der Tiefpassfilter bzw. Mittelwertfilter eingesetzt wird und auf dem Gefäßprofil entlang läuft.

#### 5.2.4 Gefäßverlauf

Während im ersten Schritt nur das Helligkeitsprofil entlang einer Linie senkrecht zum Gefäßverlauf betrachtet wird, wird im zweiten Schritt der zweidimensionale Gefäßverlauf modelliert.

Da die Gefäßverläufe im alten Modell nur in kleinen Abschnitten erzeugt werden können, werden im neuen Modell die Gefäße in großen Abschnitten unter Berücksichtigung der Schräglage und der Krümmung des Gefäßes erzeugt.

Die Gefäßverlaufsmodellierung folgt einer Spur, welche der Mittellinie des Gefäßes entspricht. Für jeden Punkt im zweidimensionalen Gefäßbild wird der euklidische Abstand zwischen diesem Punkt und der modellierten Spur berechnet. Dieser Abstand entspricht der Variablen  $r$ , mit deren Hilfe die Helligkeit des Punkts nach Gl. 14 berechnet wird.

$$h_3(x, y) = h_2(r(x, y))$$

Gl. 15

Die Gefäßumgebung, die Länge des Gefäßprofils sowie die Längen der Gefäßabschnitte sind einstellbar.

### 5.2.4.1 Schräglage

Zur isolierten Betrachtung des Einflusses der Schräglage kann der Winkel des Gefäßverlaufes bezüglich der Lage der CCD-Matrix variiert werden, wie in der Abb. 27 beschrieben wird.

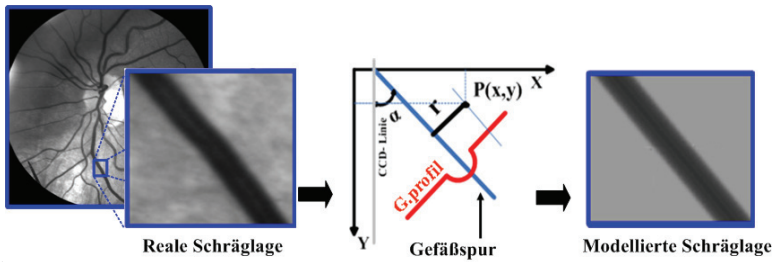


Abb. 27: Schräglage der retinalen Gefäße in der Realität und im Modell; Modellierung einer Gefäßspur mit dem Winkel  $\alpha$  bzgl. der CCD-Linie

Ist der Schräglagewinkel  $0^\circ$ , verläuft das Gefäß vertikal und parallel zur CCD-Matrix Richtung y.

Modelliert wird eine Spur als eine Gerade, welche im Winkel  $\alpha$  zur CCD-Matrixlinie verläuft und in Gl. 16 beschrieben wird.

$$a \cdot y_s + b \cdot x_s + c = 0$$

Gl. 16

Für einen beliebigen Punkt  $P(x,y)$  im zweidimensionalen Gefäßbild wird der euklidische Abstand  $r$  zwischen diesem Punkt und der Spur nach Gl. 17 berechnet

$$r = \frac{|a \cdot y + b \cdot x + c|}{\sqrt{a^2 + b^2}} \quad \text{Gl. 17}$$

Die Helligkeit des Punktes  $P(x, y)$  kann mithilfe der Gl. 14 unter Verwendung des Werts  $r$  berechnet werden. Infolgedessen wird das zweidimensionale Gefäßbild erzeugt wie in Abb. 27 zu sehen ist.

#### 5.2.4.2 Krümmung

Die retinalen Gefäße verlaufen im Fundus nicht nur schräg zur CCD-Linie, sondern natürlich auch gekrümmt. Diese Krümmungen werden kreisförmig modelliert.

Eingegeben wird die Gefäßkrümmung  $Kr$ , deren Kehrwert dem Krümmungsradius  $R_{Kr}$  entspricht. Zuerst wird eine kreisförmige Spur anhand des Krümmungsradius und der Koordinaten des Mittelpunkts des Kreises  $P_m(x_m, y_m)$  nach Gl. 18 modelliert.

$$\begin{aligned} x_{Kr} &= x_m \pm R_{Kr} \cdot \cos \varphi \\ y_{Kr} &= y_m \pm R_{Kr} \cdot \sin \varphi \end{aligned} \quad \text{Gl. 18}$$

Die Länge der Spur wird mit dem Winkel  $\varphi$  bestimmt, wobei sich  $\varphi$  hier zwischen 0 und  $\pi$  bewegt.

Der Abstand zwischen einem beliebigen Punkt  $P(x,y)$  im zweidimensionalen Gefäßbild und dieser Spur wird nach Gl. 19 unter Berücksichtigung der Position dieses Punktes bezüglich der kreisförmigen Spur berechnet.

$$r = \sqrt{(x - x_m)^2 + (y - y_m)^2} \pm R_{Kr} \quad \text{Gl. 19}$$

Die Helligkeit wird gemäß Gl. 14 unter Verwendung von  $r$  berechnet. Infolgedessen kann das Gefäß mit der Krümmung  $K_r$  wie in Abb. 28 erzeugt werden.

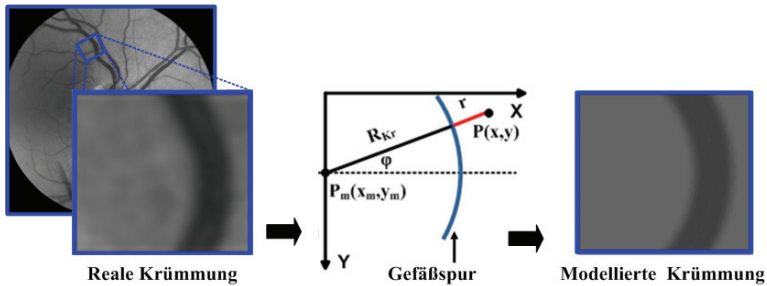


Abb. 28: Krümmung der retinalen Gefäße in der Realität und im Modell, kreisförmige Spur mit dem Krümmungsradius  $R_{Kr}$ .

### 5.2.5 Digitalisierung

Durch das Raster der CCD-Kamera  $R_{CCD}$ , welche mit dem Gefäßuntersuchungssystem verbunden ist, wird das zweidimensionale Gefäßpunktbild  $B_P$  aufgenommen, daraus ergibt sich das digitalisierte Gefäßbild  $B_D$ .

Eine beliebige Fläche  $A_{pix}$  vom Gefäßpunktbild wird einem Rasterpixel  $P_R$  zugeordnet. Die Helligkeit über der lichtempfindlichen Fläche  $A_{sens}$  des Rasterpixels wird integriert und als resultierender Helligkeitswert des Pixels  $P_{(sp,z)}$  im digitalisierten Gefäßbild geliefert, wie in der Abb. 29 zu sehen ist.

Die speziellen Eigenschaften der CCD-Sensoren, wie z. B. die Position des CCD-Rasters bezogen auf die Gefäßmitte, werden in das Abbildungsmodell eingefügt. Dabei werden Ausdehnung und Lage der lichtempfindlichen Fläche der CCD-Sensoren anhand des Modellparameters „Füllfaktor“ und die Position des Gefäßes unter dem Raster anhand des Modellparameters „Offset“ simuliert. Damit können die Abbildungsverhältnisse an den Sensoren möglichst genau realisiert werden.

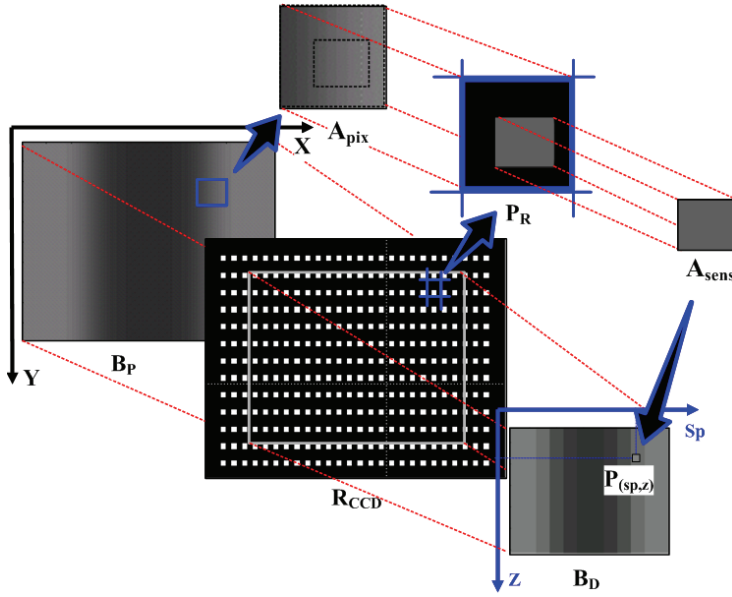


Abb. 29: Digitalisierung des zweidimensionalen Gefäßpunktbilds  $B_p$  urch das Raster  $R_{CCD}$ ;  $P_R$ : ein Pixel im  $R_{CCD}$ ;  $A_{pix}$ : die gesamte Fläche des  $P_R$ ;  $A_{sens}$ : die lichtempfindliche Fläche des  $P_R$ ;  $P_{(sp,z)}$ : ein Pixel im digitalisierten Gefäßbild mit den Koordinaten  $sp, z$

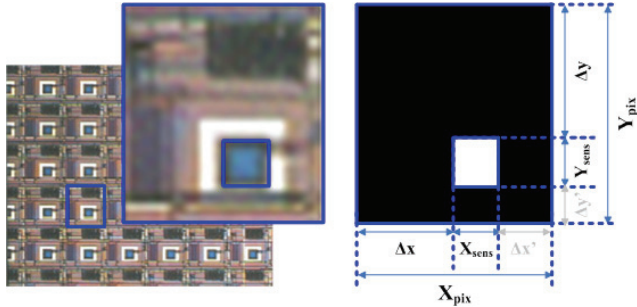
### 5.2.5.1 Füllfaktor

Simuliert wird der Füllfaktor  $FF$ , beschrieben als Quotient aus lichtempfindlicher Fläche und Gesamtfläche eines Pixels (Gl. 20). Jedes Pixel eines CCD-Kamerachips besteht aus zwei Hauptbestandteilen. Der erste Anteil ist die Fotodiode, welche als lichtempfindlicher Anteil Ladungen akkumuliert. Der zweite Anteil ist ein „blinder“ Bereich, der aus elektrischen Komponenten besteht und zum Auslesen der gesammelten Ladungen dient.

$$FF = \frac{A_{sens}}{A_{pix}} = \frac{X_{sens} \cdot Y_{sens}}{X_{pix} \cdot Y_{pix}}$$

Gl. 20

Als Parameter für die Abbildung des Gefäßpunktbilds auf dem CCD-Raster werden Länge  $X_{\text{pix}}$  und Breite  $Y_{\text{pix}}$  der gesamten Fläche des Rasterpixels sowie die Länge  $X_{\text{sens}}$  und Breite  $Y_{\text{sens}}$  der lichtempfindlichen Fläche dieses Pixels und die Abstände  $\Delta x$  und  $\Delta y$  zwischen den lichtempfindlichen Flächen und den Pixelkanten veränderbar modelliert (Abb. 30).



**Abb. 30: Geometrische Darstellung eines CCD-Rasterpixels in der Realität und mit dem Modell Füllfaktor**

Des Weiteren ist die Anzahl der Pixelspalten pro Zeile und der Pixelzeilen des CCD-Rasters festzulegen, dabei beschreiben die Variablen  $s_p$  und  $z$  die Pixelposition im CCD-Raster.

### 5.2.5.2 Offset

Die Verschiebungen der retinalen Gefäße unter dem CCD-Raster während der Fundusaufnahme sind aufgrund von Kopf- und Augenbewegungen nicht vermeidbar. Da diese Bewegungen potenziellen Einfluss auf die Abbildung und Messung haben, werden sie durch den Parameter „Offset“ simuliert und ihre Einflüsse untersucht.

Der Offset wird in der Abb. 31 rechts als der Abstand zwischen Gefäßzentrum  $Z_{\text{Gef}}$  bzw. Gefäßmittellinie und der linken Kante der Rasterpixel  $K_p$ , in denen die Gefäßmittellinie verläuft, dargestellt.

Das nach Gl. 14 modellierte Gefäßprofil ist symmetrisch zur Gefäßmittellinie, falls der Reflexstreifen keine Verschiebung hat. Ist der Offset 0, wie in Abb. 31 links zu sehen, verläuft die Gefäßmittellinie genau durch die linke Kante der Rasterpixel. Bei einem angenommenen Füllfaktor von 1 oder bei einer lichtempfindlichen Fläche, welche

symmetrisch zum Pixelzentrum ist, ergibt sich bei der Digitalisierung ein zur Gefäßmitte symmetrisches Gefäß.

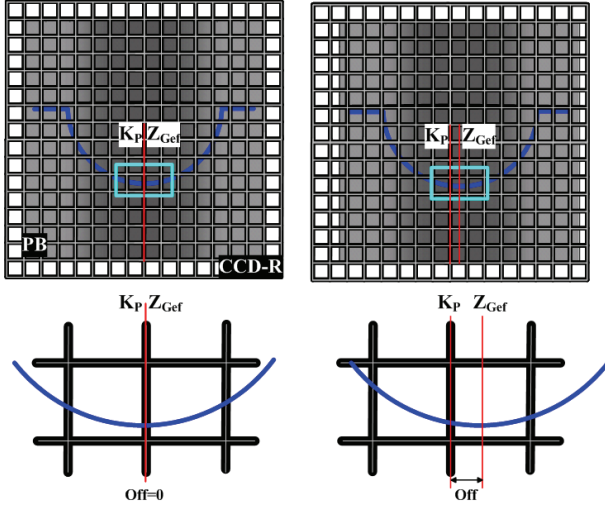


Abb. 31: Darstellung des Offsets zwischen dem Gefäß und dem CCD-Raster;  $Z_{Gef}$ : die Mittellinie des Gefäßes bzw. Gefäßprofils;  $K_p$ : die Pixelkante

Der Abstand  $\overline{K_p Z_{Gef}}$  wird im Modell als der Parameter Offset ( $Off_x$ ) veränderbar programmiert, damit sich das Gefäß unter dem Raster in einem Bereich zwischen 0 und der Halbpixelbreite bewegen kann. Simuliert wird auch der Parameter  $Off_y$ , welcher den Offset zwischen 0 und der Halbpixellänge beschreibt, wenn das Gefäß horizontal verläuft.

Die Helligkeitsabbildung in jedem Rasterpixel ( $sp, z$ ) wird unter Berücksichtigung von Füllfaktor und Offset anhand der Mittelwerte der Helligkeitswerte, die vor der lichtempfindlichen Fläche jedes Rasterpixels liegen, vorgenommen (Gl. 21).

$$h_4(sp, z) = \frac{m^2}{X_{sens} \cdot Y_{sens}} \sum_{j = \left( -\frac{Y_{pix}}{2} + \Delta y + off_y \right) / m}^{\left( \frac{Y_{pix}}{2} - (Y_{pix} - (\Delta y + Y_{sens})) + off_y \right) / m} \sum_{i = \left( -\frac{X_{pix}}{2} + \Delta x + off_x \right) / m}^{\left( \frac{X_{pix}}{2} - (X_{pix} - (\Delta x + X_{sens})) + off_x \right) / m} h_3(sp \cdot X_{pix} + i \cdot m, z \cdot Y_{pix} + j \cdot m) \quad \text{Gl. 21}$$



## 5.2.6 Rauschen

Abhängig vom Kamerateyp, den gewählten Einstellungen für Beleuchtung, Belichtungszeit und Verstärkung, sowie der Temperatur und der unterschiedlichen Empfindlichkeit der Pixel wird das Fundusbild vom Rauschen des Bildwandlers überlagert. Diese Rauschquellen werden durch die Klassifizierung der Rauschquellen beschrieben [41].

### 5.2.6.1 Rauschquellen

**Photonenrauschen** ist eine elementare Eigenschaft von Lichtquellen, da die Anzahl der Photonen, welche von einer gleichförmigen Lichtquelle in einer bestimmten Zeitspanne gesendet werden, nicht gleichmäßig ist. Diese Anzahl lässt sich durch Wahrscheinlichkeitsrechnung mithilfe der Poisson-Verteilung bestimmen.

**Dunkelstrom** entsteht durch die Elektronen, welche anhand der Umgebungswärme bzw. der thermischen Schwingungen in einer lichtempfindlichen Fotodiode bzw. einem Siliziumkristall im CCD-Chip spontan frei werden. Diese Elektronen erzeugen Ladungen im Detektor der Fotodiode ohne Lichteinfall. Ihre Anzahl ist proportional zu Belichtungszeit und Temperatur und kann mithilfe der Boltzmann-Verteilung abgeschätzt werden.

**Thermisches Rauschen** beschreibt die Variation im Dunkelstrom, welche von zufälligen Schwankungen in der Anzahl der in einer bestimmten Zeitspanne entstehenden thermischen Elektronen hervorgerufen wird.

**Ausleserauschen** entsteht aufgrund der Unfähigkeit des Verstärkers der Ausleseelektronik, die Anzahl der Elektronen, die von einem Pixel kommen, genau zu messen. Dabei handelt es sich um einen Zufallsprozess.

**Empfindlichkeitsunterschiede zwischen den Pixeln** können bis zu 1% von einem Pixel zum anderen und bis zu 10% über den ganzen Chip betragen. Herstellungsbedingt besitzen die Chippixel eine unterschiedliche Empfindlichkeit. Unterschiedliche Größen der Pixel und verschiedene Schichtdicken der Diode können dieses Rauschen hervorrufen. Manche Pixel sind gar nicht aktiv (dead pixels) und andere erreichen die Sättigung sehr schnell.

### 5.2.6.2 Simulation des Rauschens

Im ursprünglichen Modell wurde das Rauschen in den CCD-Bildern als gleich verteilter Zufallswert angenommen. Dabei entspricht das Rauschen eines CCD-Bildpixels einem zufälligen prozentualen Wert der Hintergrundhelligkeit. Dieser Wert wird durch eine gleichverteilte Zufallsfunktion im eingegebenen Bereich  $[-Rf/2, +Rf/2]$  geliefert. Dabei entspricht der eingegebene Rauschfaktor  $Rf$  der relativen Differenz zwischen der minimalen und maximalen Helligkeit des Rauschens gegen die Hintergrundhelligkeit. Das Rauschen wird schließlich auf das modellierte Gefäßbild addiert.

Die Beiträge der einzelnen Rauschquellen hängen von vielen Parametern, wie Beleuchtungszeit, Wellenlänge, Temperatur und Qualität der CCD-Herstellung ab. Anhand der genannten Quellen kann angenommen werden, dass allein das gleich verteilte zufällige Rauschen die Verhältnisse bei der Bildaufnahme nicht beschreiben kann. Stattdessen soll von einer Gauß-Verteilung ausgegangen werden. Gl. 22 beschreibt das Bildrauschen  $R_b$  als Gauß-Funktion von Hintergrundhelligkeit und Rauschfaktor. Dabei werden die Hintergrundhelligkeit als Mittelwert und der Rauschfaktor als Standardabweichung der Verteilung angenommen.

$$R_b(H, Rf) = \frac{1}{Rf \cdot \sqrt{2\pi}} e^{\frac{-(H)^2}{2Rf^2}} \quad \text{Gl. 22}$$

Zur Überprüfung wurde das Rauschen in realen Fundusbildern untersucht. Abb. 32 zeigt ein Beispiel für die Modellierung des Rauschens und einen Vergleich mit dem ursprünglichen Modell. Dabei wird das Helligkeitshistogramm eines realen gefäßfreien Fundusbildbereichs gezeigt. Der Mittelwert und die Standardabweichung dieses Histogramms werden nach dem Fitting mit der Gauß-Verteilung berechnet. Dabei entspricht der Mittelwert der Hintergrundhelligkeit  $H$  und die Standardabweichung dem Rauschfaktor  $Rf$ .

Zwei Bilder, deren Größe der ausgewählten Bildbereichsgröße gleicht, werden mit der Hintergrundhelligkeit  $H$  erzeugt. Gleichzeitig werden zwei Rauschbilder erzeugt. Das erste entspricht der Gauß-Verteilung mit Mittelwert  $H$  und Standardabweichung  $Rf$  und das zweite entspricht der Gleich-Verteilung. Die Rauschbilder werden schließlich jeweils zu den mit der Helligkeit  $H$  erzeugten Bildern addiert (Abb. 32).

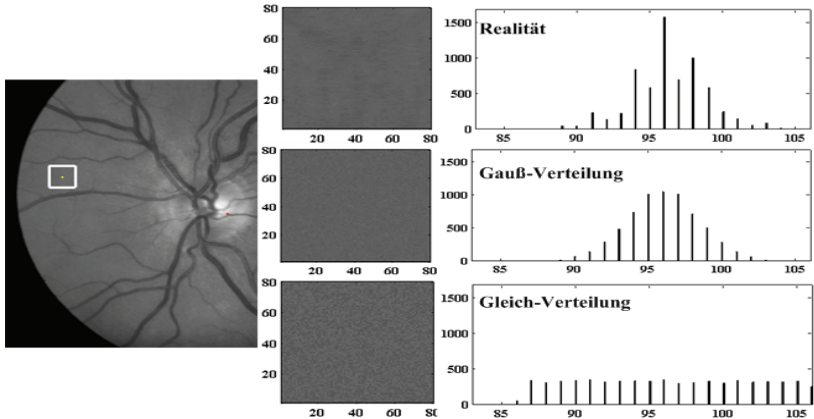


Abb. 32: Vergleich des Rauschens in Realität und Modell. Beispielhaft wird ein Fundusbereich von 80x80 Pixeln modelliert.

Im Ergebnis sieht man, dass das in realen Fundusbildern immer vorhandene Rauschen durch eine Gauß-Verteilung als Summe der gesamten Rauschbeiträge simuliert werden kann. Dabei wird der Rauschfaktor als Standardabweichung der Verteilung angenommen. Letztendlich wird das durch die entsprechende Gauß-Verteilung modellierte Rauschbild zu dem digitalisierten Gefäßbild addiert (Gl. 23 ).

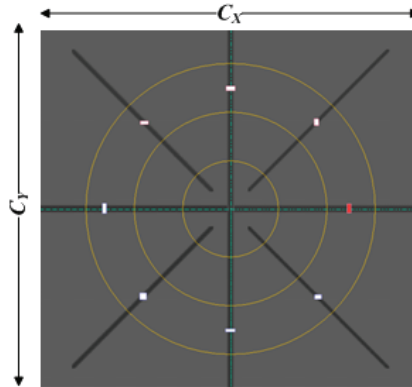
$$h_4(sp, z) = h_3(sp, z) + R_b(H, Rf)$$

Gl. 23

Die Werte der Standardabweichung bzw. der Rauschfaktor werden aus den realen Fundusbildern bestimmt und im nächsten Kapitel aufgelistet.

### 5.2.7 Bildspeicherung

Es wird im erweiterten Modell die Möglichkeit geschaffen, die modellierten Gefäßbilder als Bilddatei (z. B. TIFF, JPEG, BMP, GIF) zu speichern. Dadurch können beliebige Messmethoden auf diese Bilder angewendet und deren Ergebnisse verglichen werden.



**Abb. 33: Gefäßbild. Damit können beliebige Messverfahren auf ihre Genauigkeit überprüft werden**

Die Größe der Gefäßbilder wird veränderbar programmiert und durch die zwei Parameter  $C_X$  und  $C_Y$  eingestellt, welche der Größe des CCD-Chips entsprechen. Nach Anpassung des Gefäßbildes an die gewünschte Bildgröße wird das Rauschen zu den Gefäßbildern addiert.

Abb. 33 zeigt ein Beispiel für ein Gefäßbild (1200x1200) Pixel, welches an beliebige Messverfahren geliefert werden kann. Dabei werden mehrere Gefäße mit verschiedenen Durchmessern, Kontrasten und Winkeln modelliert. Die sternförmige Anordnung wurde in einer separaten Matlab®-Routine realisiert, welche nicht Teil des Modells ist.

### 5.3 Beschreibung der programmtechnischen Umsetzung des Modells

Das Modellprogramm besteht zunächst aus einer Hauptfunktion und mehreren Subfunktionen, welche letztendlich zur Modellierung der retinalen Gefäße unter Berücksichtigung der realen biologischen und technischen Bedingungen eingesetzt werden (Abb. 34 ). Die Haupt- und Subfunktionen sind innerhalb verschiedener Fenster umgesetzt, welche im Anhang aufgelistet werden.

Das Modellfenster-1 gestattet die Eingabe der Parameter sowie das Aktivieren der Aufgaben. Werden Parameter eingegeben oder geändert, berechnet sich automatisch ein Gefäßabschnitt gemäß diesen Eingaben. Die Darstellung der Gefäßmodellierungsschritte,

angefangen von der Gefäßprofilerzeugung bis zum digitalisierten Gefäßabschnittsbild kann anhand von Subfunktionen durchgeführt und durch das Modellfenster-2 gezeigt werden.

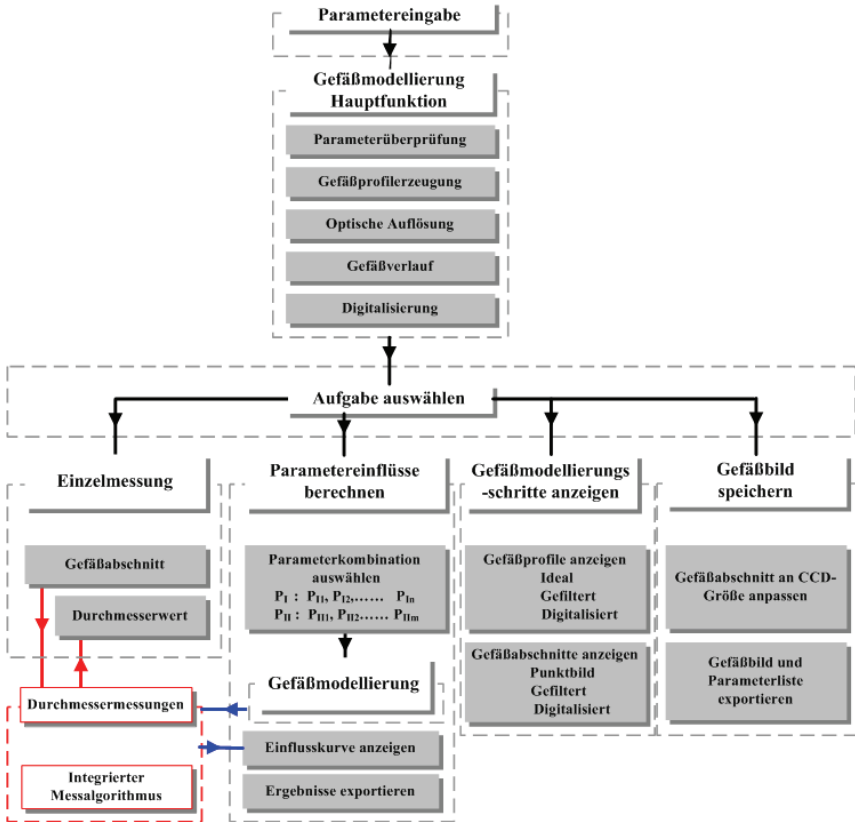


Abb. 34: Programmtechnische Struktur des Abbildungsmodells

Der Durchmesser des Gefäßabschnitts kann über ein Interface zu einem integrierten Messalgorithmus bestimmt werden. Dabei werden das modellierte Gefäßabschnittsbild, die Startpunktkoordinaten und der Abbildungsmaßstab als Parameter übergeben. Als Ausgabe werden die Durchmesser der Gefäßsegmente und die Koordinaten von Anfang und Ende jedes Gefäßsegments berechnet. Der integrierte Messalgorithmus versucht ab dem angegebenen

Startpunkt das Gefäß zu detektieren, zu segmentieren und die Durchmesser jedes Segmentes zu bestimmen. Der gemessene Gefäßdurchmesser wird dann als Mittelwert der Durchmesser der Gefäßsegmente berechnet. Die Messergebnisse und die Messabhängigkeiten werden durch Modellfenster-4 angezeigt.

Durch den integrierten Messalgorithmus können sowohl die Einflüsse ein- und zweidimensionaler Parameterreihen untersucht werden als auch Einzelmessungen an beliebigen modellierten Gefäßen vorgenommen werden. Im ersten Fall werden die Startpunktkoordinaten jeweils automatisch auf die Gefäßmitte gelegt. Im zweiten Fall ist eine manuelle Wahl des Startpunktes möglich, wie in Modellfenster-5 angezeigt wird.

Die letzte Aufgabe des Modells dient der Speicherung des Gefäßbildes in verschiedenen Datenformaten und in der eingegebenen CCD-Größe. Dabei kann die Parameterliste, mit der das Gefäßbild erzeugt wird, als Exceltabelle exportiert werden, wie in Modellfenster-5 angezeigt wird.

Die programmtechnische Umsetzung des Modells beinhaltet mehrere Stufen, welche im Folgenden anhand der Modellfenster beschrieben werden.

### 5.3.1 Parametereingabe

Das Hauptfenster bzw. das Modellfenster-1 erlaubt die Eingabe der Modellparameter sowie das Aktivieren weiterer Funktionen. Die Parameter sind kurz in Tabelle 2 beschrieben.

**Tabelle 2: Modellparameter**

Parameter	Symbol	Einheit	Bemerkungen
Durchmesser	$d$	$\mu\text{m}$	Durchmesser der Erythrozytensäule
Optische Auflösung	$a$	$\mu\text{m}$	Fensterbreite des Tiefpass-Filters
Hintergrundhelligkeit	$H$	GW	Gefäßumgebungshelligkeit
Raster	$m$	$\mu\text{m}$	Größe eines Punktes im Modellraster
Extinktionskoeffizient	$\mu$	$1/\mu\text{m}$	Für Vollblut in retinalen Gefäßen
Gefäßkontrast	$K$	-	Nach Michelson
Schwerpunktwellenlänge	$\lambda$	nm	Monochromatische Beleuchtung
Reflexstreifen - Relative Breite	$B_{Ref}$	-	Relative Breite der Reflexstreifen zum Gefäßdurchmesser
Reflexstreifen - Relative Intensität	$I_{Ref}$	-	Relative Intensität der Reflexstreifen zur Gefäßintensität
Reflexstreifen - Relative Verschiebung	$V_{Ref}$	-	Relative Verschiebung des Zentrums der Reflexstreifen vom Gefäßzentrum zum Gefäßdurchmesser
Krümmung	$Kr$	1/mm	Kehrwert des Krümmungsradius

Fortsetzung Tabelle 2

Parameter	Symbol	Einheit	Bemerkungen
Schräglagewinkel	$W$	°	Winkel des Gefäßverlaufes bezüglich der CCD- Matrixlinie
Gefäßlänge	$L_G$	Pixel	Größe des Gefäßabschnitts
Profillänge	$L_P$	Pixel	Länge des Gefäßprofils
Maßstab bzw. CCD-Pixelgröße	$X_{pix} \ Y_{pix}$	µm	Abbildungsmaßstab des Fundus auf dem CCD- Raster
Füllfaktor	$FF$	-	Anteil der lichtempfindlichen Fläche des Pixels
Geometrie des Füllfaktors	$\Delta x \ \Delta y$ $X_{sens}, Y_{sens}$	µm	Größe der lichtempfindlichen Fläche und deren Distanzen zum Rand der CCD-Rasterpixel
Offset	$Off_x, Off_y$	µm	Distanz zwischen CCD-Pixelkante und dem Gefäßzentrum
Größe des Bildes des Gefäßabschnitts	$Sp, Z$	Pixel	Anzahl der Zeilen und Spalten des Bildes des Gefäßabschnitts
CCD-Raster-Größe	$C_x, C_y$	Pixel	Für Speicherung und Export des Gefäßbilds
Rauschfaktor	$R_f$	-	Standardabweichung der Verteilung des Rauschens

Einige Parameter werden mithilfe bestimmter Schalter übernommen. Beispielsweise kann der Extinktionskoeffizient anhand des  $\mu$ -Schalters in einer von drei Möglichkeiten eingegeben werden. Entweder als direkte Eingabe, durch die Vorgabe des Gefäßkontrastes oder durch die Vorgabe der Schwerpunktwellenlänge. Dann werden Kontrast oder Extinktion ineinander umgerechnet und in den grünen Flächen in diesem Fenster angezeigt.

### 5.3.2 Darstellung der Helligkeitsprofile und Gefäßabbildungen

Durch den Knopf „Anzeigen“ (oder ENTER) im Hauptfenster kann die komplette Berechnung durch die Hauptfunktion mit dem eingestellten Parametersatz ausgelöst werden. Sobald ein Parameterwert verändert worden ist, wird ebenfalls eine neue Berechnung ausgelöst. Eine automatische Überprüfung der Wertebereiche wird vor der Berechnung durchgeführt. Das Modellfenster-2 enthält vier miteinander verkoppelte Darstellungsbereiche. In den oberen Bereichen werden drei Helligkeitsprofile verschiedener Stufen des Gefäßmodells (ideal, gefiltert und digitalisiert) dargestellt. In den unteren Darstellungsbereichen sind Punktbild und digitalisiertes Bild des Gefäßabschnitts dargestellt. Außerdem besteht hierbei die Möglichkeit, die Helligkeitswerte der Gefäßprofile numerisch anzuzeigen.

### 5.3.3 Modellierung und integrierte Messungen mit variablen Parametern

Durch den Knopf „Einflüsse“ im Hauptfenster wird das Modellfenster-3 aktiviert. Dieses Fenster startet einen Prozess, mit dem Parametereinflüsse auf den internen Messalgorithmus effektiv untersucht werden können. Zunächst ist ein modaler Dialog auszufüllen, in dem die Parameter  $P_1$  und  $P_2$  sowie deren Wertebereiche und Schrittwerte spezifiziert werden. Die anderen Modellparameter werden aus dem Hauptfenster übernommen.

Nach der Bestätigung wird iterativ für jede vorgegebene Parameterkombination innerhalb der eingestellten Grenzen ein Gefäßabschnitt erzeugt, dem integrierten Messalgorithmus übergeben und von diesem vermessen. Dieser Prozess kann, je nach vorgegebenem Schrittwert, mehrere Sekunden bis Minuten in Anspruch nehmen und wird durch einen Fortschrittsbalken angezeigt.

Das Ergebnis dieses Prozesses ist das Modellfenster-4, in dem ein Diagramm  $D_m(P_1|P_2)$  erzeugt wird, welches die gemessenen Durchmesser der modellierten Gefäßabschnitte beinhaltet.

Der Einfluss der Veränderungen der auswählbaren Parameter  $P_1$  und  $P_2$  auf den gemessenen Gefäßdurchmesser  $D_m$  wird durch die relativen Abweichungen der Gefäßdurchmesser  $\Delta D_m$  in % gemäß Gl. 24 beschrieben.

$$\Delta D_m \text{ \%} = \frac{D_{m,P} - D_{m,R}}{D_{m,R}} \cdot 100\% \quad \text{Gl. 24}$$

wobei  $D_{m,P}$  der gemessene Durchmesser bei Einflussparameter  $P$  und  $D_{m,R}$  der gemessene Durchmesser bei einem Referenzwert des Einflussparameters ist. Die Referenzwerte der Modellparameter wurden anhand realer Werte bestimmt und sind im Modell bereits enthalten.

Nach erfolgter Berechnung der relativen Abweichungen der Messwerte wird im Modellfenster-4 ein Diagramm erzeugt, welches die relativen Abweichungen 2-dimensional darstellt. In diesem Fenster befindet sich außerdem eine Auflistung der Werte der übrigen Parameter. Diese werden zusammen mit den Messergebnissen und den relativen Abweichungen durch den Knopf „Speichern“ als Exceltabelle exportiert.



Anhand der im Kapitel 7 berechneten Korrekturkurve, welche die gemessenen Durchmesser zum Soll-Durchmesser korrigieren soll, werden die Messergebnisse korrigiert und durch den Knopf „Korrektur“ im Modellfenster-4a dargestellt.

### 5.3.4 Einzelmessung des Gefäßes und Speichern der Gefäßabbildung

Durch den Knopf „Export“ im Hauptfenster wird das Modellfenster-5 aktiviert, in welchem das Gefäß in einem CCD-Bild der eingestellten Größe platziert wird. Damit steht das modellierte Gefäß für die Validierung beliebiger Messverfahren bereit. Zusätzlich zur Speicherung der Bilddatei (z. B. TIFF, JPEG, BMP, GIF) wird der komplette Parametersatz im Excel-Format abgelegt. Gleichzeitig wird der Gefäßdurchmesser mittels integriertem Messalgorithmus ermittelt und zu Vergleichszwecken ausgegeben.

## **6 Wertebereiche der Simulationsparameter der Strukturelemente**

Ein Teil der Modellparameter wird durch experimentelle Bestimmung in den realen Fundusbildern ermittelt. Andere technische und biologische Grenzen der restlichen Modellparameter werden der Literatur entnommen.

### **6.1 Gefäßdurchmesser und -kontrast, Extinktionskoeffizient und Hintergrundhelligkeit am Fundus**

#### **6.1.1 Kontrast und Gefäßdurchmesser**

Untersucht wurden 161 Fundusbilder (Quelle: Augen Diagnose Center München), welche mit der Funduskamera FF450 und der CCD-Kamera KY-F70 im Rotfrei-Modus aufgenommen wurden. Die Auswertung erfolgte mit einem Matlab© Programm. Der Untersuchungsablauf wird in Abb. 35 gezeigt.

Nach Auswahl eines geeigneten Fundusbildes entsprechend subjektiver Qualitätskriterien (scharf, nicht zu dunkel oder zu hell) wird jede Vene und Arterie, welche möglichst keinen Reflexstreifen hat, manuell markiert. Diese wird dann im Untersuchungsfenster, dessen Größe verstellbar ist, angezeigt. In jedem Untersuchungsfenster werden die beiden Kanten des Gefäßes durch zwei gelbe Punkte manuell markiert (Abb. 36). Gleichzeitig wird der Gefäßdurchmesser automatisch durch den integrierten Messalgorithmus gemessen.

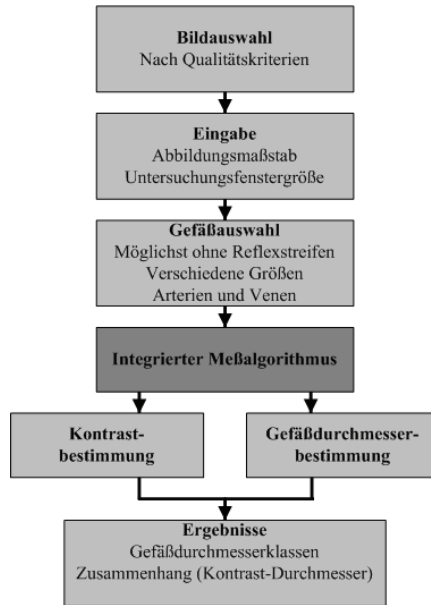


Abb. 35: Untersuchungsablauf zur Bestimmung des Zusammenhangs (Kontrast-Durchmesser)

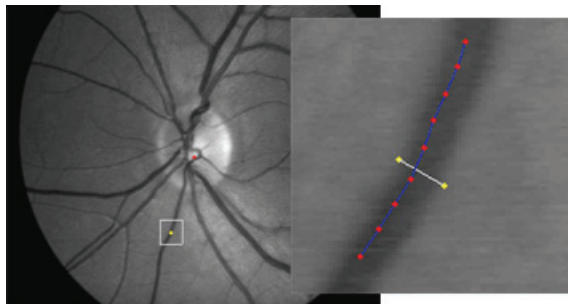
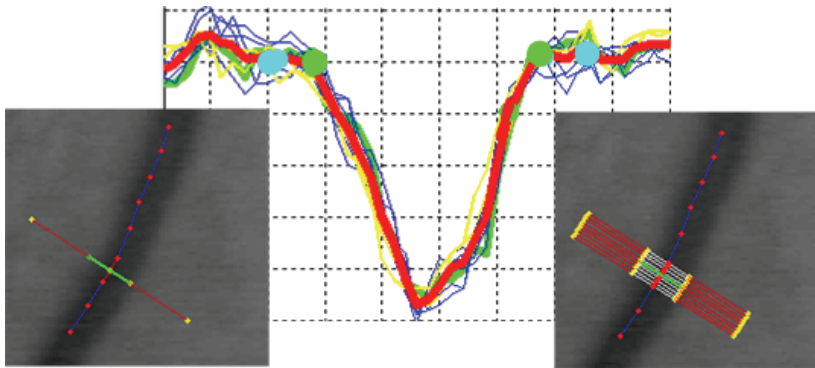


Abb. 36: Auswahl der Gefäße und manuelle Bestimmung der Durchmesser (Abstand zwischen zwei gelben Punkten). Die blaue Linie ist die Mittellinie der Gefäßsegmente, welche durch Anfangs- und Endpunkte (rot) begrenzt sind.

Der Abbildungsmaßstab, welcher in der Aufnahme der Fundusbilder verwendet wurde, sowie die Koordinaten des Startpunkts der automatischen Messung, welche aus dem Markieren des Gefäßes (gelber Punkt) definiert wird, werden durch das Interface eingegeben.

Wie bereits in 5.3 erwähnt, liefert der integrierte Messalgorithmus durch das Interface die Koordinaten der Anfangs- und Endpunkte jedes Messsegments des im Untersuchungsfenster vorhandenen Gefäßabschnitts sowie den segmentellen automatischen Gefäßdurchmesser. Für jedes Gefäßsegment im Untersuchungsfenster wird der Gefäßkontrast nach der Michelson-Kontrastdefinition bestimmt. Daher müssen die Helligkeitswerte des Gefäßes und seiner Umgebung bestimmt werden. Dies wird durch das entlang dem Segment gemittelte Gefäßprofil vorgenommen. Der Winkel der Gefäßmittellinie jedes Segments wird anhand der Koordinaten seiner Anfangs- und Endpunkte berechnet. Anschließend werden die Gefäßprofile senkrecht auf den Gefäßverlauf entlang des Segments automatisch ermittelt und gemittelt.

Die Gefäßprofile sind nach einem Referenzprofil, welches sich in der Segmentmitte befindet, örtlich korrigiert und aufeinander normiert, wie in Abb. 37 gezeigt wird.



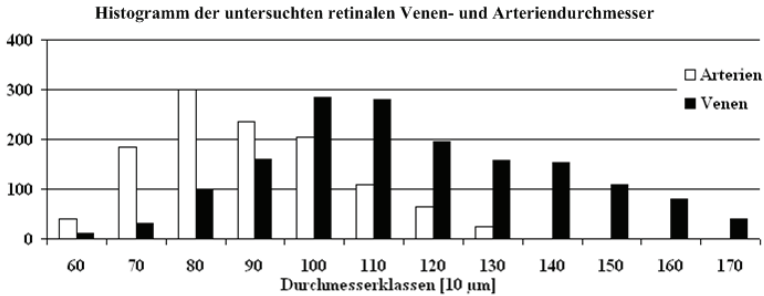
**Abb. 37:** Ermittlung der Gefäßprofile. Referenzprofil eines Gefäßsegments (links); Gefäßprofile entlang des Segments (rechts); Gefäßprofile (mitte) Rot: Mittelwert; Grün: Referenzprofil; Gelb: örtlich korrigiertes Profil

Anhand des gemittelten Gefäßprofils wird die Gefäßhelligkeit und Gefäßumgebungshelligkeit bestimmt. Dabei entspricht die Gefäßhelligkeit dem dunkelsten Pixel dieses Profils sowie die Gefäßumgebungshelligkeit dem Mittelwert der Helligkeit der Pixel rechts und links des Gefäßes. Zur Vermeidung der Mischung zwischen der Helligkeit der Gefäßkante und Gefäßumgebung wird der Mittelwert der Hintergrundhelligkeit bzw. die Gefäßumgebung ab drei Pixeln nach außen von den manuell bestimmten Gefäßkanten berechnet.

Als erstes Ergebnis der Untersuchungen werden die gemessenen Gefäß- bzw. Gefäßsegmentdurchmesser klassifiziert wie in Tabelle 3 gezeigt. Dabei ist jede Durchmesserklasse 10 µm breit. Die erste Klasse beinhaltet beispielsweise die Gefäße, deren Durchmesser zwischen 50 und 60 µm liegen (Abb. 38).

**Tabelle 3: Durchmesserwerte der realen retinalen Arterien und Venen in µm**

	MW ± Std. Abw.	Min	Max
Arterien	85 ± 16	50	130
Venen	110 ± 25	50	180



**Abb. 38: Histogramm der untersuchten retinalen Venen- und Arteriendurchmesser**

Ein weiteres Ergebnis stellt den Zusammenhang zwischen Kontrast und Durchmesser in realen retinalen Arterien und Venen dar. Abb. 39 zeigt die realen Bereiche des Gefäßkontrasts bezüglich ihres Durchmessers. Der Zusammenhang wird durch Gl. 25 beschrieben. Dabei wurden die realen Kontrastwerte entsprechend der Michelsondefinition und dem Lambert-Beer-Gesetz anhand eines Matlab©-Optimierungsprogramms, welches die Methode sequential quadratic programming (SQP) verwendet, optimiert. Dabei wurde der Fehler als die Summe der quadratischen Differenz berechnet (siehe Gl. 11).

$$k_A = \frac{1 - e^{-0,0056 \cdot d_A}}{1 + e^{-0,0056 \cdot d_A}}, \quad k_V = \frac{1 - e^{-0,0069 \cdot d_V}}{1 + e^{-0,0069 \cdot d_V}} \quad \text{Gl. 25}$$

Der Kontrast der realen retinalen Gefäße zeigt eine Zunahme mit dem Durchmesser sowohl bei den Arterien als auch bei den Venen.

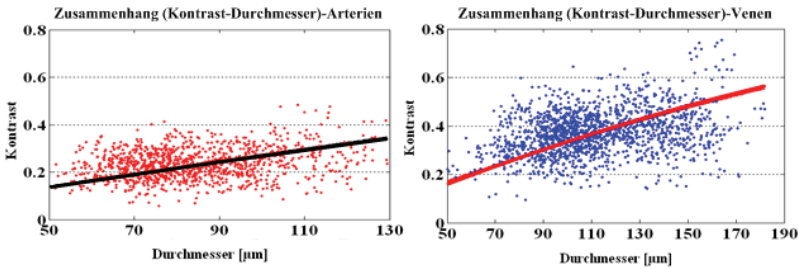


Abb. 39: Experimenteller Zusammenhang (Kontrast-Durchmesser) in realen Arterien und Venen

Hierbei wird eine große Streuung festgestellt, welche durch unterschiedliche Ursachen entstehen kann. Die interindividuellen biologischen Eigenschaften der Personen wie Hämatokrit, Hämoglobinkonzentration, Pigmentierung und die Sauerstoffsättigung sowie die Eigenschaften der Augenmedien rufen unterschiedliche Verhältnisse von Absorption, Streuung und Reflexion im Auge hervor. Auch die Kopf- und Augenbewegungen spielen eine große Rolle bei dieser Streuung.

Zur Bestimmung der Kontrastbereiche der retinalen Gefäße werden die Kontraste den entsprechenden Durchmesserklassen zugeordnet (Abb. 40).

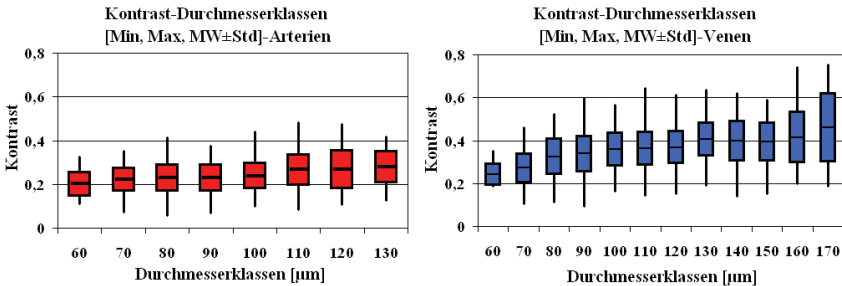


Abb. 40: Kontrastbereiche in Abhängigkeit von den Durchmesserklassen.

### 6.1.2 Extinktionskoeffizient

Für eine Berücksichtigung der spektralen Einflüsse bei der Gefäßmodellierung nach dem Lambert-Beer-Gesetz sind die spektralen Eigenschaften des Extinktionskoeffizienten maßgeblich. Die in 5.2.1 durch das vereinfachte Modell verwendeten Spektren der Extinktionskoeffizienten werden im Folgenden idealerweise auf einen Spektralbereich von 520 bis 610 nm bei der Gefäßdarstellung beschränkt, da die Transmissionen der Okularmedien bei kürzeren Wellenlängen sehr gering sind und keine Informationen bringen sowie die Extinktion durch das Oxy- und Desoxy-Hämoglobin bei längeren Wellenlängen sehr klein ist [39]. Somit ergeben sich schließlich entsprechend dem Lambert-Beer-Gesetz schlechte Kontraste in der Gefäßabbildung. Die Werte des Extinktionskoeffizienten bezüglich des Spektralbereiches von 520 bis 610 nm bewegen sich zwischen 4 und 120 1/cm (siehe Abb. 24).

Zur Überprüfung der im Modell verwendeten Spektren der Extinktionskoeffizienten des Vollbluts werden die Kontraste der im letzten Abschnitt untersuchten realen Gefäße mit den Kontrasten der anhand des Extinktionskoeffizienten modellierten Gefäße verglichen. Zur Bestimmung des entsprechenden Extinktionskoeffizienten wird eine Wellenlänge benötigt, die dem effektiven Spektrum  $M(\lambda)$  entspricht. Diese Wellenlänge wird durch den Schwerpunkt dieses Spektrums angenommen und als Schwerpunktwellenlänge ( $\lambda_{Sch}$ ) bezeichnet (Gl. 26).

$$\sum_{\lambda=450}^{\lambda=\lambda_{Sch}} M(\lambda) = \frac{1}{2} \sum_{\lambda=450}^{\lambda=619} M(\lambda) \quad \text{Gl. 26}$$

Dabei beschreibt  $M(\lambda)$  das gewichtete Spektrum, welches im Bereich von 450 bis 620 nm betrachtet wird. Dieses Spektrum wird durch Wichtung der Spektren der Medien, durch die die Beleuchtungsstrahlen dringen sollen, berechnet.

In diese Wichtung gehen daher das Emissionsspektrum der Beleuchtungslampe (FF-Blitzlampe) sowie die Transmissionsspektren des Beleuchtungsfilters (Grünfilter), der Augenmedien, des Blutes und des CCD-Kamerafilters (KY-F70-Grünkanal) (Abb. 41) ein. Das Transmissionsspektrum durch das Blut wird anhand der Extinktionskoeffizientenspektren in einer Blutdicke von 100  $\mu\text{m}$  berechnet (Abb. 24).

Da das Transmissionsspektrum des Beleuchtungsgrünfilters, bei der die hier untersuchten Fundusbilder aufgenommen wurden, unbekannt ist, wurden zwei bekannte Spektren entsprechender Grünfilter bei der Berechnung der Schwerpunktwellenlänge verwendet.

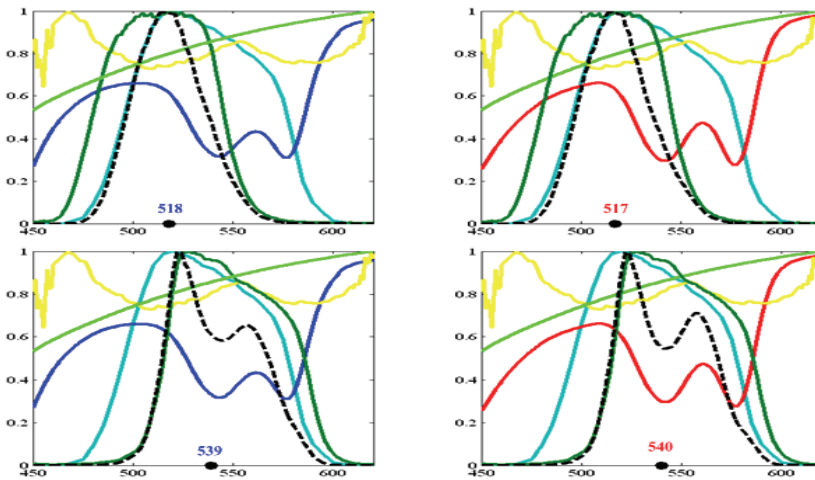


Abb. 41: Spektrale Bestimmung der Schwerpunktwellenlänge anhand der Spektren der Beleuchtungslampe (gelb), des Beleuchtungsfilters (dunkelgrün) für das Filter1 (oben) und das Filter2 (unten), der Transmission des Blutes (Arterien: rot, Venen: blau), der Transmission der Augenmedien (hellgrün) und des CCD-Grünkanalfilters (türkis). Dem Schwerpunkt des gewichteten Spektrums (schwarz) entspricht die Schwerpunktwellenlänge.

Anhand der berechneten Schwerpunktwellenlänge wird der Extinktionskoeffizient des arteriellen und venösen Blutes durch die Extinktionskoeffizientenspektren bestimmt. (siehe Abb. 24 und Tabelle 4). Es muss beachtet werden, dass diese Schwerpunktwellenlängen nur der oben benannten Konfiguration mit festen Werten der Sauerstoffsättigung und Konzentration des Hämoglobins entsprechen.

Tabelle 4: Schwerpunktwellenlängen und die entsprechenden Extinktionskoeffizienten

	Venen		Arterien	
	$\lambda_{Sch}$ in nm	$\mu$ in 1/cm	$\lambda_{Sch}$ in nm	$\mu$ in 1/cm
Grünfilter-1	518	48,54	517	45,74
Grünfilter-2	539	110,41	540	120,50



## Vergleich Durchführung

Für den oben genannten Vergleich wird für jedes im letzten Abschnitt untersuchte reale Gefäßsegment ein Gefäßabschnitt anhand des durch die Schwerpunktwellenlänge berechneten Extinktionskoeffizienten nachmodelliert. Andere Modellparameter (z. B. Krümmung, Schräglage, Rauschen, Füllfaktor und Offset) werden bei der Generierung der Gefäßabschnitte konstant gehalten. Dadurch werden die Einflüsse ihrer Änderungen beseitigt. Der Durchmesser sowie der Kontrast der modellierten Gefäßabschnitte werden mit derselben Methode wie in den realen Fundusbildern berechnet und mit den realen Werten verglichen.

Abb. 42 stellt den durch Gl. 25 optimierten Zusammenhang zwischen den realen Gefäßdurchmessern und ihren Kontrasten und den gleichen Zusammenhang in den modellierten Gefäßen anhand der unterschiedlichen Schwerpunktwellenlänge bezüglich der Beleuchtungsgrünfilter dar. Daraus kann man den Unterschied zwischen dem Zusammenhang im Modell und in der Realität erkennen. Einen großen Einfluss auf diese Abweichung hat das Beleuchtungsfilter. Dabei kann man mit einem geeigneten Filter eine Übereinstimmung von Modell und Realität erreichen. Andere Faktoren können ebenfalls zur Entstehung einer Abweichung beitragen. Diese unterteilen sich in zwei Gruppen. Die erste Gruppe umfasst die Faktoren, die durch die theoretische Berechnung sowohl des vereinfachten Modells zur Berechnung der Extinktionskoeffizientenspektren als auch der Schwerpunktwellenlänge entstehen. Dabei wirken sich das Spektrum des verwendeten Beleuchtungsfilters sowie die Vernachlässigung der Streuungsfaktoren der Erythrozyten, des Geometriefaktors, der Fundusreflexion bzw. der unterschiedlichen Pigmentierung am Fundus aus.

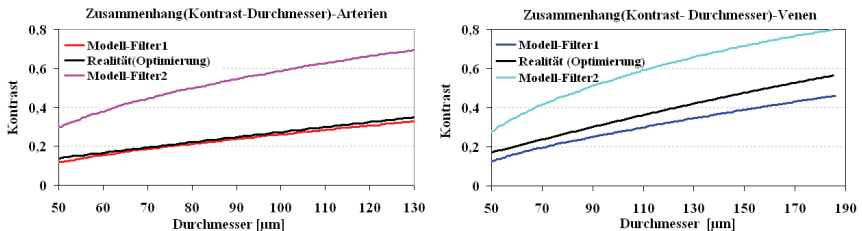


Abb. 42: Abweichung des Zusammenhanges (Kontrast-Durchmesser) zwischen Modell und Realität.

Die zweite Gruppe von Einflußfaktoren wird durch die experimentelle Ermittlung des realen Zusammenhanges (Kontrast-Durchmesser) generiert. Die unvermeidlichen Reflexstreifen auf den untersuchten realen Gefäßen rufen entsprechend der Definition nach Michelson eine Abnahme des Gefäßkontrasts hervor. Da die Reflexstreifen bei Arterien häufiger als bei Venen auftreten, ist die Abweichung bei den Arterien größer. Weiterhin

verschlechtern die individuellen Eigenschaften der Augenmedien bzw. die Augentrübung sowie Augen- und Kopfbewegungen die realen Gefäßkontraste.

Infolgedessen unterscheidet sich der Zusammenhang zwischen der Realität und dem Modell ausgehend von der Eingabe der Schwerpunktwellenlänge. Alternativ kann die bereits erwähnte Möglichkeit der direkten Kontrasteingabe genutzt werden. Das Modell bietet je nach gewünschtem Durchmesser automatisch einen entsprechenden realen Kontrastwert an, welcher je nach Fragestellung vom Nutzer modifiziert werden kann.

### 6.1.3 Hintergrundhelligkeit

Die unvermeidlichen Kopf- und Augenbewegungen verursachen Beschneidungen des Beleuchtungsstrahlenbündels, welches durch die Pupille in das Auge eintritt, verbunden mit Fluktuationen der Fundushelligkeit. Die unterschiedliche Funduspigmentierung und Ausprägung von Nervenfaserschichten stellen biologische Einflüsse auf die Hintergrundhelligkeit dar. Außerdem ergeben sich gerätetechnische Einflüsse durch Vignettierung und Linsenreflexionen.

Die Hintergrundhelligkeitsänderungen werden aus den realen Einzelfundusbildern mit zwei Methoden experimentell bestimmt. Dazu werden die Hintergrundwerte aus den Kontrastuntersuchungen (siehe 6.1.1) verwendet. Hier standen 2750 Untersuchungen zur Verfügung. Zusätzlich wurden 1400 Messungen auf gefäßfreien Arealen durchgeführt (Abb. 43). Mit Hilfe eines Matlab®-Programms wurde die mittlere Helligkeit in einem Bereich von 80x80 Pixel ausgewertet.

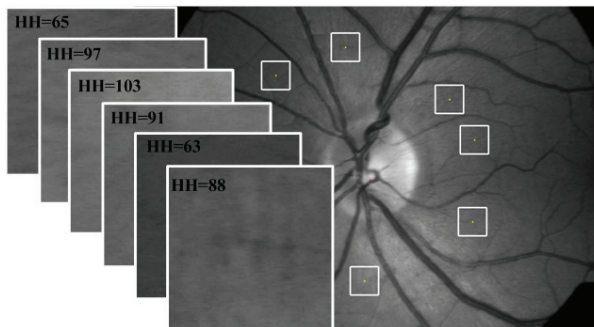


Abb. 43: Bestimmung der Hintergrundhelligkeit

Die Häufigkeiten der mittels dieser beiden Methoden gemessenen Hintergrundhelligkeitswerte werden in einem Histogramm mit einer Klassenbreite von zehn Grauwerten dargestellt (Abb. 44 ).

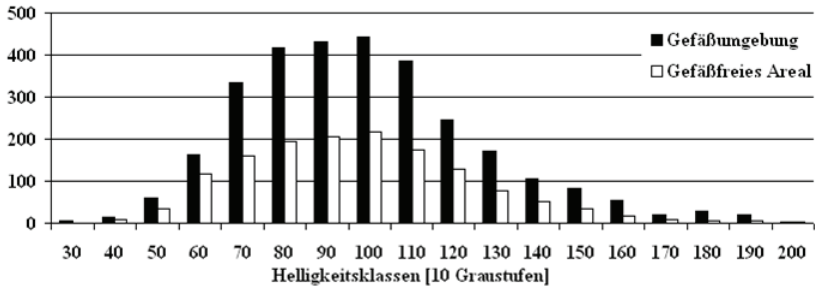


Abb. 44: Histogramm der durch zwei Methoden gemessenen Hintergrundhelligkeit aus Fundusbildern

Beide Verteilungen zeigen eine gute Übereinstimmung hinsichtlich Mittelwerts 92 bzw.93 und Standardabweichung von jeweils 27. Es kann also gezeigt werden, dass die Hintergrundhelligkeit sich im normalen Bereich von 65 bis 120 bewegt. Die extremen Bereiche befinden sich außerhalb des normalen Bereiches bis 30 minimal und 200 maximal.

## 6.2 Relative Breite, Intensität und Lage der Reflexstreifen

Grundlage für die experimentelle Ermittlung der Wertebereiche für Breite, Intensität und Lage der Reflexstreifen sind 50 Einzelfundusbilddatensätze des ADC Hamburg, aufgenommen mit einem Imedos-System auf Basis der FF 450 mit der Visucam-Bildaufnahmeeinheit und Zeiss-Grünfilter. Aus diesen Fundusbildern wurden 130 Gefäße mit Reflexstreifen ausgewählt (davon 72 Arterien und 58 Venen).

Anhand des Programms ImagePro© werden die Gefäßprofile manuell untersucht. Aus jedem untersuchten Gefäß wurde ein Profil senkrecht zu seinem Verlauf analysiert. Die Gefäß- und Reflexstreifenbreite ( $B_{\text{Gef}}$ ,  $B_{\text{Ref}}$ ) werden aus dem Gefäßprofil manuell so bestimmt, dass die Gefäßbreite der Distanz zwischen den Helligkeitsübergängen (Hintergrund-Gefäßhintergrund) entspricht. Die Reflexstreifenbreite wird aus der Distanz der beiden Helligkeitsminima auf dem Gefäß ermittelt, die relative Reflexstreifenbreite als Quotient ( $B_{\text{Ref}} / B_{\text{Gef}}$ ) bestimmt (Abb. 45 rechts).

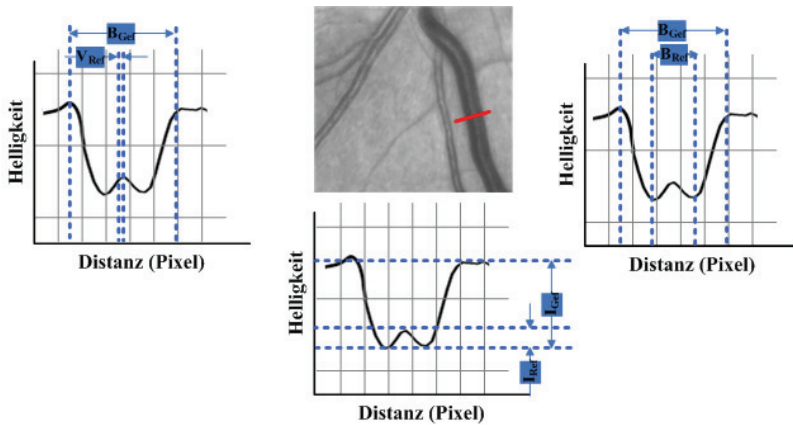


Abb. 45: Bestimmung der relativen Breite, Intensität und Verschiebung der Reflexstreifen in realen retinalen Gefäßen

Die Differenz zwischen der Gefäßumgebungshelligkeit und der Gefäßhelligkeit, welche der dunkelsten Stelle des Gefäßprofils entspricht, wird als Gefäßintensität  $I_{Gef}$  bezeichnet. Dabei ist die Gefäßumgebungshelligkeit der Mittelwert zwischen den beiden Gefäßseiten (Abb. 45 unten). Der Unterschied zwischen hellstem und dunkelstem Pixel auf den Reflexstreifen stellt die Reflexstreifenintensität  $I_{Ref}$  dar. Daher wird die relative Reflexstreifenintensität als Quotient ( $I_{Ref}/I_{Gef}$ ) bestimmt. Die Distanz zwischen Gefäßmitte und Reflexstreifenmitte entspricht der Verschiebung der Reflexstreifen (Abb. 45 links). Sie wird relativ zur Gefäßbreite angegeben. Der Quotient ( $V_{Ref}/B_{Gef}$ ) wird als die relative Verschiebung der Reflexstreifen bezeichnet. Anhand der Messungen auf den Fundusbildern werden die Bereiche der bereits definierten Größen bestimmt (Tabelle 5).

Tabelle 5: Bereiche der relativen Breite, Intensität und Verschiebung der Reflexstreifen

		MW $\pm$ Std. Abw.	Min	Max
Arterien	Rel. Breite	$0,33 \pm 0,18$	0,03	0,75
	Rel. Intensität	$0,46 \pm 0,13$	0,17	0,73
	Rel. Verschiebung	$0,07 \pm 0,07$	0,00	0,45
Venen	Rel. Breite	$0,17 \pm 0,13$	0,01	0,62
	Rel. Intensität	$0,40 \pm 0,12$	0,19	0,69
	Rel. Verschiebung	$0,06 \pm 0,06$	0,00	0,43

Abb. 46 zeigt die Histogramme der auf den Fundusbildern gemessenen Werte. Hier wird sichtbar, dass die Reflexstreifen auf Arterien breiter sind und eine höhere Intensität als bei Venen aufweisen.

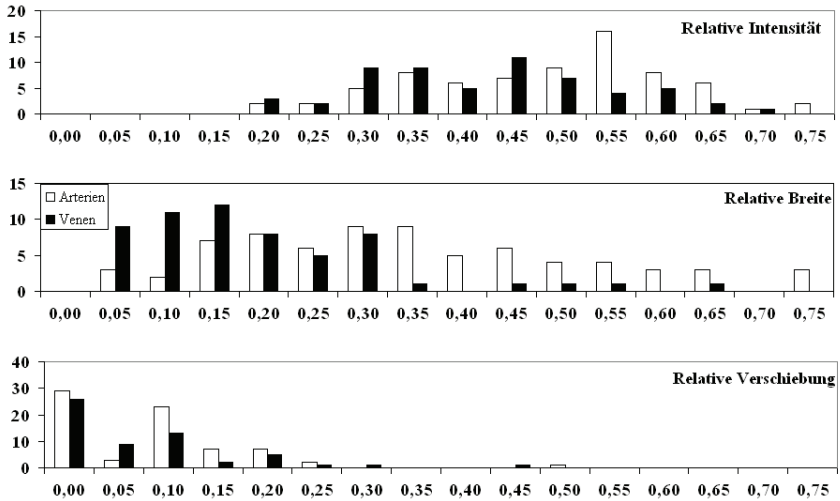
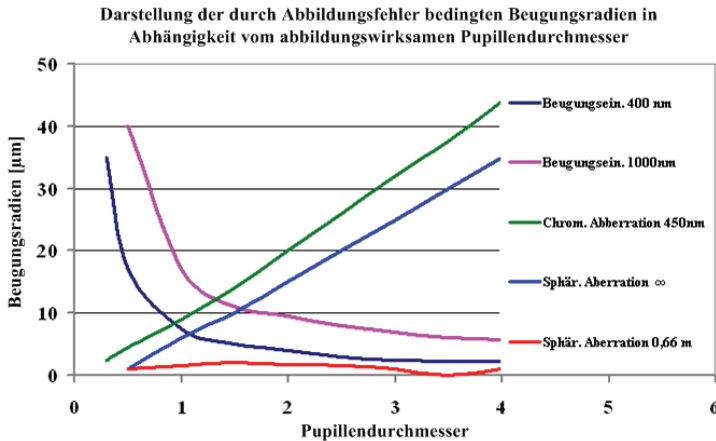


Abb. 46: Histogramme der relativen Breite, Intensität und Verschiebung in Klassenbreite von 0,05 in den retinalen Arterien und Venen

### 6.3 Optische Auflösung

Wie bereits erwähnt, beeinflussen die Beugung sowie die chromatische und sphärische Aberration der optischen Schichten des Auges und der Funduskamera das optische Auflösungsvermögen des Gesamtsystems. Dies kann anhand der Wellenlänge der Lichtquelle, dem Akkommodationszustand des Auges und des abbildungsseitigen Pupillendurchmessers untersucht werden. Ausgehend davon, dass das optische Auflösungsvermögen dem Kehrwert des Radius des Beugungsscheibchens  $R_b$  eines Bildpunktes entspricht, wird die optische Auflösung als der minimale Abstand zwischen den zwei abgebildeten Punkten bzw. ihrer Beugungsscheibennitten berechnet, wenn diese Punkte noch getrennt voneinander wahrgenommen werden können [40].



**Abb. 47: Darstellung der Beugungsradien in Abhängigkeit vom Pupillendurchmesser bezogen auf den Augenhintergrund (Parameter: Akkommodationszustand bzw. Wellenlänge) [40]**

In der Abb. 47 stellt Vilser die Radien der Beugungsscheibchen bezüglich des Beugungseinflusses sowie der chromatischen und sphärischen Aberration dar [40]. Die Radien sind mit der Abhängigkeit von der abbildungswirksamen Aperturblende des Gesamtsystems für eine Wellenlänge von 400 bzw. 1000 nm berechnet. Die Aperturblende des Gesamtsystems (Auge und Gerät) kann die technische beleuchtungs- oder beobachtungsseitige Blende im Gerät, aber auch die Öffnung der Iris sein. Für einen Pupillendurchmesser von 1 mm beträgt beispielsweise der Radius des Beugungsscheibchens etwa 8 µm bei einer Wellenlänge von 400 nm. Dies entspricht dem kleinsten auflösbaren Abstand zwischen zwei Punkten. Die Berechnung gilt in diesem Fall nur bei Vernachlässigung der chromatischen und sphärischen Aberration.

Für die Berechnung der Einflüsse der sphärischen und chromatischen Aberration auf die optische Auflösung werden der Akkommodationszustand des Auges und die Wellenlänge als Parameter verwendet. Die Berechnungsergebnisse werden als Grenzkurven nach Vilser in Abb. 47 eingetragen. Dabei werden die chromatische Aberration für die Wellenlänge 450 nm im Bezug zu 581 nm berechnet und die sphärische Aberration eines auf unendlich und eines auf 0,66 m akkommodierten Auges simuliert [40]. Es konnte gezeigt werden, dass der Beugungsradius bezüglich der chromatischen Aberration und der sphärischen Aberration bei Akkommodation auf Unendlich mit Vergrößerung des Pupillendurchmessers nahezu linear zunimmt.

Abb. 48 zeigt die Grenzkurven der optischen Auflösung von Fundusbildern, wenn die Beugungsscheibchen verschiedener Abbildungsfehler sich in ihrer Wirkung addieren.

Andererseits liegt aber nahe, dass der resultierende auflösbare Abstand zwischen zwei Punkten bei mehreren Abbildungsfehlern nur eine teilweise Addition der Einzelfehler ergibt. Es kann gezeigt werden, dass der kleinste auflösbare Abstand für die klassische Ophthalmoskopie- und Netzhautkamertechnik etwa  $17\text{ }\mu\text{m}$  bei Vernachlässigung der sphärischen Aberration bzw.  $14\text{ }\mu\text{m}$  bei Vernachlässigung der chromatischen Aberration beträgt.

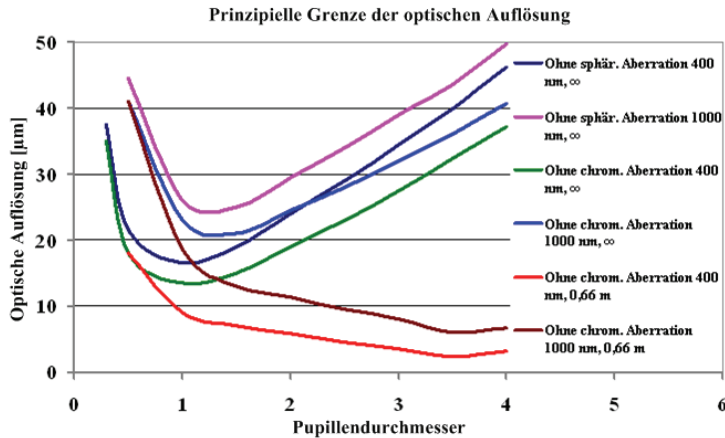


Abb. 48: Prinzipielle Grenze der optischen Auflösung (Parameter: Wellenlänge, Akkommodationszustand) [40]

Die beste optische Auflösung wird in einem Pupillendurchmesserbereich zwischen 1 und 2 mm erreicht. Infolgedessen bewegt sich die optische Auflösung bezüglich der realen Pupillendurchmesserbereiche zwischen 10 und  $40\text{ }\mu\text{m}$ .

## 6.4 Krümmungsradius und Schräglagewinkel

Die Gefäße verlaufen auf der Retina in verschiedenen Richtungen. Der betrachtete Winkel der Schräglage der Gefäße in Bezug auf das vertikale CCD-Raster kann sich im Modell im Bereich von  $0$  bis  $90^\circ$  bewegen.

Die Krümmungen, welche die retinalen Gefäße haben können, werden – wie in 5.2.4.2 erwähnt - als kreisförmige Krümmungen modelliert. Dabei entspricht die eingegebene Krümmung dem Kehrwert des Krümmungsradius. Die Krümmung bewegt sich im Modell zwischen 0,5 und 5 1/mm.

## 6.5 Digitalisierung

Der Fundus wird auf dem CCD-Raster gemäß dem Abbildungsmaßstab abgebildet. Der Abbildungsmaßstab entspricht in diesem Fall der Breite und Länge der Fundusfläche, welche auf einem CCD-Pixel abgebildet werden soll. Für die retinale Gefäßanalyse wird der Abbildungsmaßstab des jeweiligen Untersuchungssystems bezüglich des Gullstrand'schen Normalauges ermittelt. Tabelle 6 zeigt beispielsweise die Abbildungsmaßstäbe, durch die der Fundus in der Gefäßanalyse von unterschiedlichen Fundusaufnahmesystemen abgebildet wird.

**Tabelle 6: Abbildungsmaßstab von Fundusaufnahmesystemen bezüglich der Funduskamera, Feldwinkel und CCD-Kamera sowie der Größe der verwendeten CCD-Sensoren [datasheet]**

Fundusaufnahme-System			Maßstab in $\mu\text{m}$		Chipgröße in Pixel	
Funduskamera	Winkel	CCD-Kamera	$G_x$	$G_y$	$C_x$	$C_y$
FF450	20°	TM1010- (Pulnix)	4,909	4,909	1024	1024
FF450	30°		7,453	7,453		
FF450	50°		12,38	12,380		
FF450	30°	HVC- (Sony)	12,305	12,352	752	582
FF450	50°		19,198	19,228		
FF450	30°	Kappa-(Sony)	12,30	12,3	752	582
FF450	30°	KY F70-(JVC)	6,795	6,822	1360	1024

### 6.5.1 Füllfaktor

Der Füllfaktor gibt den für die Konversion der einfallenden Photonen wirksamen Flächenanteil eines Pixels an und ist damit ein wesentliches Merkmal eines CCD-Bildsensors. Ein Füllfaktor der Bildsensoren kleiner als 1 bzw. 100% beeinflusst



möglicherweise die Modulationsübertragungsfunktion und verhindert teilweise eine quantitative Auswertung der Bildsignale. Weiterhin wird die effektive Quantenausbeute verringert. Durch Einsatz von CCD-Linsen-Arrays, welche über den einzelnen Pixeln direkt auf der CCD-Sensoroberfläche gesetzt werden, verbessert sich wesentlich die effektive sensitive Fläche und daher vergrößert sich der Füllfaktor.

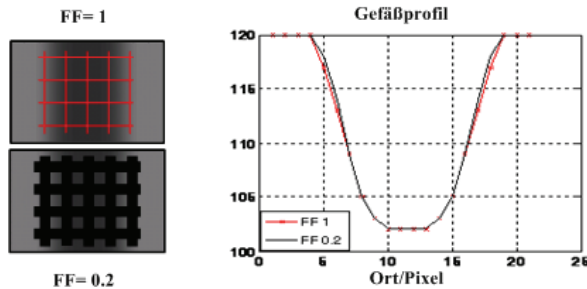


Abb. 49: Einfluss des Füllfaktors (FF) auf das digitalisierte Gefäßprofil. (Gefäßdurchmesser 80  $\mu\text{m}$ ; Abbildungsmaßstab 6,7  $\mu\text{m}/\text{Pixel}$  [42])

Abb. 49 zeigt den Einfluss des Füllfaktors auf das Gefäßprofil, wobei ein Gefäßprofil mit einem Durchmesser von 80  $\mu\text{m}$  und einem Maßstab von 6,7  $\mu\text{m}/\text{Pixel}$  verwendet wurde. Änderungen des Verlaufes der Gefäßkanten aufgrund verschiedener Füllfaktoren können zu Messfehlern führen. Deshalb kann der Füllfaktor im Bereich von 0,2 bis 1 modelliert werden.

### 6.5.2 Offset

Die unvermeidlichen Kopf- und Augenbewegungen rufen eine Verschiebung der Gefäße unter dem CCD-Raster hervor und verursachen einen variablen und unbekannten Offset der Gefäßmitte bezüglich der Pixelkante. Der Offset ruft Veränderungen im digitalisierten Gefäßprofil hervor. Diese können ebenfalls zu Messfehlern führen, daher kann der Offset in einem effektiven Bereich variiert werden. Zur Veranschaulichung dieses Effektes sind in (Abb. 50) Gefäßprofile mit verschiedenem Offset dargestellt. Außerdem ist der Korrelationskoeffizient als Maß für die Ähnlichkeit identischer Gefäße mit variablem Offset angegeben. Abb. 50 rechts zeigt Helligkeitsprofile eines Gefäßes mit 80  $\mu\text{m}$  Durchmesser,

welches mit einem Abbildungsmaßstab von  $6,7 \mu\text{m}/\text{Pixel}$  modelliert wurde. Die Gefäßprofile wurden mit einem Offset von jeweils 0 (Referenzprofil) und  $3,35 \mu\text{m}$  (halbes Pixel) berechnet.

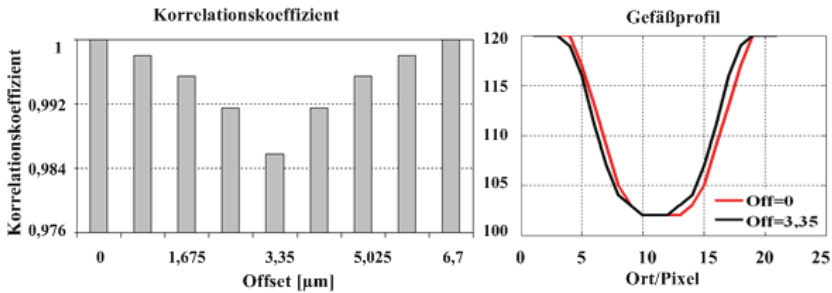


Abb. 50: Einfluss des Offsets auf das digitalisierte Gefäßprofil. (Gefäßdurchmesser  $80 \mu\text{m}$ , Abbildungsmaßstab  $6,7 \mu\text{m}/\text{Pixel}$ ) [42]

Der maximale Korrelationskoeffizient wird in Abb. 50 links gezeigt. Bei den symmetrischen Offsets um Pixelhalbe sind die Korrelationskoeffizienten logischerweise identisch, daher ist der effektive Bereich des Offsets von 0 bis zur halben Pixelgröße festgelegt.

## 6.6 Rauschen

Die Helligkeitsverteilung eines gefäßfreien Fundusbereiches entspricht einer Gaußverteilung. Aus dieser Verteilung wird der Rauschfaktor als deren Standardabweichung bestimmt. Der Rauschfaktor bzw. die Standardabweichung wird anhand vieler Untersuchungen an Fundusbildern bestimmt und seine Werte werden in einem Histogramm dargestellt.

Abb. 51 zeigt ein Beispiel zur Bestimmung des Rauschfaktors in einem Fundusbereich. Aus einem manuell ausgewählten gefäßfreien quadratischen Fundusbereich wird die Helligkeitsverteilung bestimmt und daraus Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Die Standardabweichung entspricht dem Rauschfaktor.

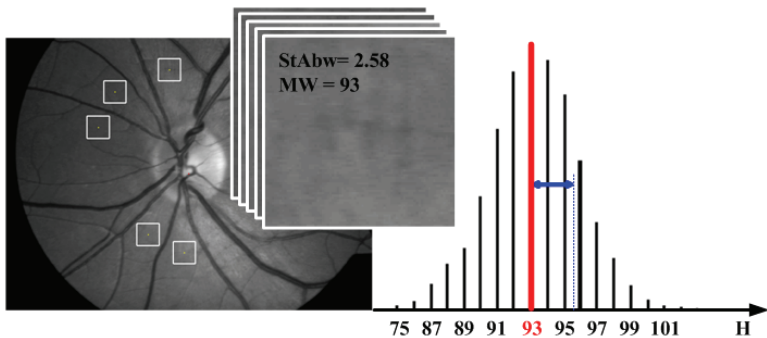


Abb. 51: Bestimmung des Rauschfaktors aus einem gefäßfreien Fundusbereich

Die Ergebnisse der ca. 1400 Rauschfaktormessungen auf den Fundusbildern, welche durch die Untersuchungssysteme (FF450-KY-F70, FF450-VC25C) mit Grünfilter (Carl Zeiss Medditec) aufgenommen wurden, werden in Abb. 52 gezeigt.

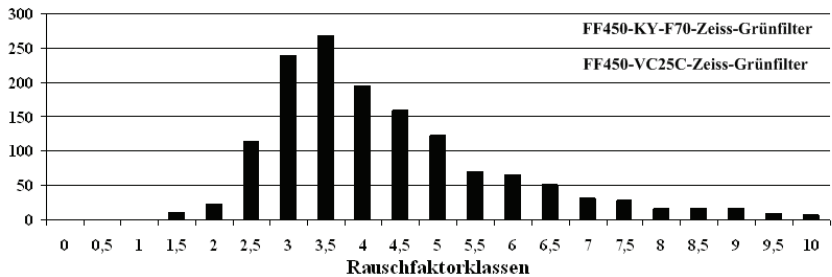


Abb. 52: Histogramm der gemessenen Rauschfaktoren in realen Fundusbildern

Infolgedessen bewegt sich der Rauschfaktor in einem Bereich von 2,5 bis 5,5 mit einem Mittelwert von 4 und einer Standardabweichung von 1,5. Der Rauschfaktor erreicht in diesen Untersuchungen zwei Randwerte von 1,1 als Minimum und 9,9 als Maximum.

## 6.7 Zusammenfassung für die Modellparameterbereiche

Abschließend werden die theoretischen und experimentellen Bereiche der Parameter in Tabelle 7 aufgelistet. Dabei werden die normalen, minimalen und maximalen Werte gezeigt.

Tabelle 7: Experimentelle und theoretische Bereiche der Modellparameter

Parameter		Einheit	MW $\pm$ Std. Abw.	Min	Max
<b>Experimentelle Bestimmung</b>					
Durchmesser	Arterien	$\mu m$	$85 \pm 16$	50	130
	Venen		$135 \pm 25$	50	180
Hintergrundhelligkeit		$GW$	$93 \pm 27$	30	200
Kontrast	Arterien	-	$0,24 \pm 0,06$	0,058	0,48
	Venen		$0,37 \pm 0,09$	0,096	0,75
Extinktions- koeffizient*	Arterien	$l/cm$	$25,42 \pm 8,18$	6,64	51,24
	Venen		$31,53 \pm 9,17$	8,87	74,41
Reflexstreifen Arterien	Rel. Breite	-	$0,33 \pm 0,18$	0,03	0,75
	Rel. Intensität		$0,46 \pm 0,13$	0,17	0,73
	Rel. Verschiebung		$0,07 \pm 0,07$	0,00	0,45
Reflexstreifen Venен	Rel. Breite	-	$0,17 \pm 0,13$	0,01	0,62
	Rel. Intensität		$0,40 \pm 0,12$	0,19	0,69
	Rel. Verschiebung		$0,06 \pm 0,06$	0,00	0,43
Rauschfaktor		-	$3,5 \pm 1,5$	1,1	9,9
<b>Theoretische Betrachtung oder Annahmen</b>					
Optische Auflösung		$\mu m$		14	40
Raster		$\mu m$		0,1	10
Wellenlänge		$nm$		520	610
Schräglagewinkel		$Grad$		0	90
Krümmung		$l/mm$		0,5	5
Gefäßabschnittlänge		$Pixel$		10	200
Profillänge		$Pixel$		$(2 \cdot d) / G_x$	200
Abbildungsmaßstab		$\mu m$		4	25
Füllfaktor		-		0,2	1
Offset		$\mu m$		0	$G_x/2$

\* Extinktionkoeffizient wurde entsprechend Gl. 12 berechnet

## 7 Anwendungsbeispiele

Anhand des Gefäßabbildungsmodells können sowohl eine Validierung der retinalen Gefäßdurchmessermessmethoden als auch Vergleiche zwischen den Methoden durchgeführt werden. Zum besseren Verständnis werden die verwendeten Messprinzipien und die dabei möglichen zufälligen und systematischen Fehler im Folgenden kurz dargestellt. Dafür soll zunächst der Gefäßdurchmesser definiert werden.

### Definition des Durchmessers

Abb. 53 zeigt, wie sich ein Gefäß im Helligkeitsprofil senkrecht zum Gefäßverlauf aufgrund der spektralen Differenz in der Absorption zwischen Erythrozyten und Fundusfläche abbildet. Ein erythrozytenfreier Plasmarandstrom befindet sich zwischen der Gefäßwand und den Erythrozytensäulen. Der Plasmarandstrom und die Gefäßwand sind in den normalen Fundusbildern unsichtbar.

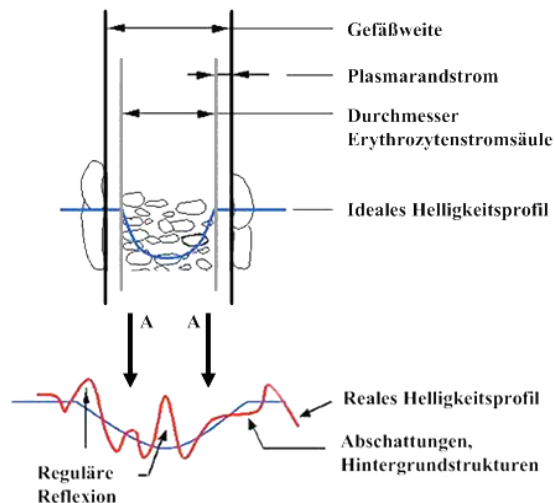


Abb. 53: Entstehung der idealen und realen Helligkeitsprofile bei der Darstellung der Gefäßabbildung [15]

Der Durchmesser der in Fundusbildern sichtbaren Erythrozytenstromsäule wird nach Vilser als Gefäßdurchmesser bezeichnet [15].

Aufgrund der örtlichen und zeitlichen Variabilität des Gefäßdurchmessers durch Rauschen, Reflexionen und andere Störungen sind lokale und zeitliche Einzelwerte für den Gefäßdurchmesser mit einer starken Unsicherheit behaftet. Deshalb sind, wenn möglich, ausreichende örtliche und zeitliche Mittelwerte zu bilden.

### **Probleme bei Gefäßdurchmessermessungen**

Das Problem bei der Messung von retinalen Gefäßdurchmesser besteht in den relativ undefinierten und gestörten Kantenverläufen. Dies ergibt sich zum einen durch den örtlich und zeitlich statistischen Charakter der Verteilung der fließenden Blutzellen über den Gefäßquerschnitt und zum andern durch die Abbildungsfehler der optisch abbildenden Schichten des Auges im Zusammenwirken mit dem Abbildungssystem der Funduskamera. Zusätzlich wirken auch die Helligkeitsprofilsänderungen aufgrund der lokalen Reflexionen und Hintergrundstrukturen und das Bildrauschen durch die elektronische Bildaufnahme mit. Infolgedessen weisen die Gefäßprofile in den Fundusbildern keine exakten Gefäßkanten, sondern Kantenbereiche auf. Diese betragen jeweils etwa  $1/3$  des Gefäßdurchmessers [15].

### **Messprinzipien**

Vergleichende Messungen sollen mit zwei Messverfahren durchgeführt werden: einem automatischen und einem manuellen Verfahren. Das objektive Kriterium des im Modell integrierten automatischen Messalgorithmus für die Bestimmung der Lage der Messmarke im Kantenbereich wird durch den fotometrischen Kantenschwerpunkt definiert. Dabei erkennt der Messalgorithmus die Gefäßkanten, die Lage ihrer fotometrischen Schwerpunkte, korrigiert die Schräglage und bestimmt aus dem Abstand den Durchmesser. Bei der zweiten Messmethode werden manuell auf dem Gefäß die Kanten entsprechend dem subjektiven Eindruck des Untersuchers markiert und der Durchmesser aus dem Abstand berechnet.

## 7.1 Validierung der Gefäßdurchmessermessmethoden

### Definition des Fehlers

Die Abweichungen des Durchmesserwerts vom Sollwert werden zum einen durch Messfehler und zum anderen durch biologische Einflussgrößen hervorgerufen. Beide sind jedoch häufig nicht trennbar und gehen gemeinsam in die Messunsicherheit ein. Die Fehlerquellen unterteilen sich in systematische und zufällige.

### Systematische Fehlerquellen

Systematische Fehler können aus verschiedenen Quellen stammen:

- Differenz zwischen dem Durchmesser der Erythrozytensäule und dem Durchmesser der Kantenschwerpunktsdefinition bzw. Messmarkendefinition
- Abweichungen des Maßstabes vom Sollwert des Gesamtsystems (Gerät - Auge) vom Gullstrand'schen Normalauge, welches bei der Berechnung des Maßstabs verwendet wurde; Die anatomische Variabilität der abbildenden Elemente des realen individuellen Auges (Unterschiede in der Brechkraft des Auges, des Hornhautradius, der Achslänge des Auges (Fehlsichtigkeit)) sowie die Unterschiede in der Überdeckung der optischen Achsen von Auge und Geräten und des Arbeitsabstands dazwischen können diese Abweichungen verursachen.
- Fehler der Maßstabsverkörperung aufgrund der Ungenauigkeit der geometrischen Teilung der lichtempfindlichen Messflächen der CCD-Sensoren
- Verfälschungen der Gefäßkante durch andere technische und biologische Faktoren, z. B. die optische Auflösung des Gesamtsystems (Gerät-Auge)

Andere Fehlerquellen wie z. B. Hintergrundstrukturen, Abschattungen und lokale Reflexstreifen führen theoretisch zu systematischen Fehlern bei der Durchmesserbestimmung. Andererseits können sie aufgrund ihrer starken Abhängigkeit von der Strahlgeometrie und folglich von Kopf- und Augenbewegungen als zufällige Fehlerquellen beachtet werden [40].

### Zufällige Fehlerquellen

Mehrere zufällige Fehlerquellen bzw. Einflussgrößen können Abweichungen von den gemessenen Durchmesserwerten an derselben Messstelle eines Auges hervorrufen.

- Sämtliche oben beschriebenen systematischen Einflussgrößen, falls sie direkt oder indirekt mit Kopf- und Augenbewegungen verkoppelt sind
- Biologisch bedingte zeitliche und örtliche Änderungen des Gefäßdurchmessers
- Rauschen auf den CCD-Sensoren

### Berechnung der Fehlerfortpflanzung

Das Messergebnis eines realen Gefäßdurchmessers ergibt sich näherungsweise aus der Gleichung Gl. 27 unter Berücksichtigung der systematischen und zufälligen Fehler [15]. Dabei ist  $D_{Ist}$  der gemessene Durchmesser. Dieser kann durch den bekannten systematischen Fehler  $f_{S(b)}$  korrigiert werden. Es verbleibt die Messunsicherheit  $U$ , welche die unbekannten systematischen  $f_{S(umb)}$  sowie die zufälligen Fehler beinhaltet.

$$D = \overline{D_{Ist}} + f_{S(b)} \pm U = \overline{D_{Ist}} + f_{S(b)} \pm \sqrt{\sum f_{S(umb)}^2 + \frac{(t_{p,m} \cdot \sigma)^2}{m}} \quad \text{Gl. 27}$$

Gewöhnlich ist der systematische Fehler des Gefäßdurchmessers in realen Fundusbildern nicht oder nur teilweise bekannt. Durch Untersuchungen am Gefäßmodell können die systematischen Fehler und Messunsicherheiten aus Gl. 27 berechnet werden. Es wird eine Korrekturkurve anhand des bekannten systematischen Fehlers erstellt.

In der Realität unbekannte systematische Fehler können durch Simulation mit dem Modell quantifiziert werden. Aufgrund des zufälligen Auftretens können die gefundenen Werte als zufällige Fehler in die Berechnung der Messunsicherheit eingehen. Die Messunsicherheit wird anhand des zufälligen Anteils betrachtet und über die Standardabweichung der Messwertfolgen eines Gefäßes mit verschiedenen Modellparameterwerten ermittelt.

Anschließend können die retinalen Gefäßdurchmessermessmethoden durch das Gefäßmodell mittels Gl. 27 evaluiert werden. Im Folgenden werden der systematische Fehler sowie die Messunsicherheit der im Modell integrierten Messmethode durch die modellierten Gefäße dargestellt.



### 7.1.1 Erstellung der Korrekturkurve bzw. der systematischen Fehler $f_{s(b)}$ für einen automatischen Messalgorithmus

Entsprechend der oben beschriebenen Definition des Gefäßdurchmessers markieren die Messmarken den mit dem integrierten Messalgorithmus automatisch gemessenen Durchmesser der Erythrozytensäule und somit den Gefäßdurchmesser-Ist. Geht man davon aus, dass dem modellierten Gefäßprofil mit einem Durchmesser-Soll ein durch reine Absorption entstandenes Helligkeitsprofil zugrunde liegt, so führt das Messprinzip der fotometrischen Kantenschwerpunkte zu negativen systematischen Fehlern.

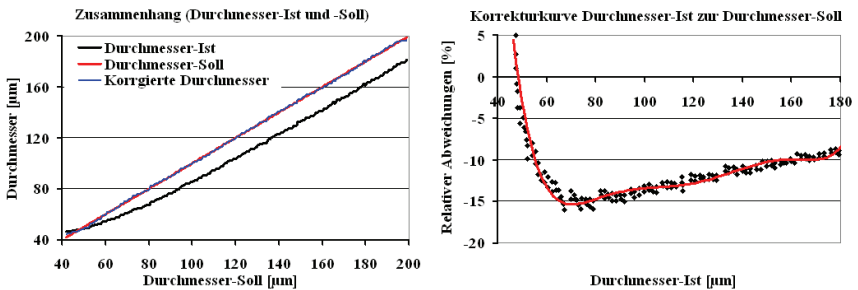


Abb. 54: Korrekturkurve bezüglich des integrierten Messalgorithmus

Durch das Gefäßabbildungsmodell können Korrekturkurven berechnet werden, welche die gemessenen Durchmesser korrigieren. Abb. 54 rechts zeigt eine Korrekturkurve für den im Modell integrierten Messalgorithmus anhand der Konfiguration der Modellparameter, die in

Tabelle 8 aufgelistet sind.

Durch diese Korrekturkurve kann man zwischen dem linearen und nichtlinearen Bereich unterscheiden. Die Nichtlinearität wirkt bei kleineren Gefäßdurchmessern im Bereich  $< 70 \mu\text{m}$ . Der relative systematische Fehler beträgt ca.  $-12,4 \%$  als Mittelwert im linearen Bereich von  $70$  bis  $185 \mu\text{m}$ . In diesem Bereich verringert er sich jedoch leicht mit Zunahme des Durchmessers, da die Kanten der größeren Gefäße gemäß dem Lambert-Beer-Gesetz steiler werden.

Tabelle 8: Parameterliste der Korrekturkurvenberechnung

Parameter	Werte	Einheit
Durchmesser	40-200	µm
Optische Auflösung	20	µm
Hintergrundhelligkeit	100	GW
Modellraster	1	µm
Extinktionkoeffizient	6	1/mm
Abbildungsmaßstab	6,71 x 6,71	µm
Füllfaktor	1	-
Offset	0	µm
Gefäßabschnittbildgröße	100x40	Pixel
Rauschfaktor	0	-

### 7.1.2 Berechnung der Messunsicherheit

Für die Berechnung der Messunsicherheit wird die Standardabweichung der Messwerte eines Gefäßes bei verschiedenen Modellparameterwerten mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit berechnet (Gl. 28). Dafür wird der Faktor  $t$  benötigt, welcher vom Vertrauensniveau oder der Sicherheit ( $P$ ) und der Anzahl der Messungen ( $m$ ) abhängt.

$$U = \frac{t_{p,m} \cdot \sigma}{\sqrt{m}} \quad \text{Gl. 28}$$

Als Beispiel wurde die Standardabweichung für ein Gefäß von 100 µm Durchmesser für unterschiedliche Messbedingungen bzw. mit unterschiedlichen Modellparametern berechnet. Dafür wurden die Modellparameter entsprechend der realen Bereiche (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (siehe Tabelle 7)) wie in Tabelle 9 variiert und die relative Standardabweichung der Messwerte durch die Änderungen der einzelnen Modellparameter sowie für die gesamten Messwerte berechnet.

Tabelle 9: Standardabweichungen gemäß der Modellparameter

Modellparameter	Wertebereiche		Einheiten	n	Standardabweichung %
	von	bis			
Krümmung	0,5	5	1/mm	101	0,05
Hintergrundhelligkeit	66	120	GW	101	0,27
Optische Auflösung	14	40	$\mu\text{m}$	101	0,32
Offset	0	3,35	$\mu\text{m}$	101	0,37
Rauschfaktor	2	5	-	101	0,45
Kontrast	0,28	0,44	-	101	0,47
Schräglage	0	90	Grad	101	0,54
Reflexverschiebung	0	0,12	-	101	0,64
Reflexbreite	0,04	0,3	-	101	1,32
Reflexintensität	0,28	0,52	-	101	1,36
<b>Total</b>				<b>1010</b>	<b>2,86</b>

Für die 1010 untersuchten modellierten Gefäße erreicht die Standardabweichung der gemessenen Messwerte der Gefäßdurchmesser, deren eingegebener Durchmesser-Soll 100  $\mu\text{m}$  ist, durch die Änderungen des gesamten Parametersatzes in den oben beschriebenen Bereichen einen Wert von 2,86 %.

Hinweise:

- Die oben beschriebenen Wertebereiche der Modellparameter wurden für Venen angenommen. Werden die Arterien betrachtet, so beträgt die Standardabweichung 3,32 %.
- Die Kontrastbereiche wurden aus Abb. 40 entsprechend einer Vene mit einem Durchmesser von 100  $\mu\text{m}$  übernommen.

### 7.1.3 Simulation einzelner Modellparametereinflüsse

Aufgrund der großen Parameteranzahl kann nicht jeglicher Einfluss aller Parameter unter allen möglichen Konstellationen der anderen Parameter untersucht werden. Es soll vielmehr der Einfluss der Parameter einzeln untersucht werden, wobei versucht werden soll, den Einfluss der anderen Parameter zu minimieren. Im Folgenden werden die Einflüsse ausgesuchter Modellparameter gezeigt.

## Einfluss des Kontrasts

Der Kontrast hat in Bezug auf das Messprinzip in der Bestimmung der fotometrischen Schwerpunkte der Gefäßkanten den Haupteinfluss. Mit größeren Kontrasten für einen Gefäßdurchmesser sind die Anstiege seiner Kanten größer. Daraufhin ergeben sich größere Messwerte. Dabei ist der Extinktionskoeffizient mit dem Kontrast fest gekoppelt. Wird der Einfluss des Gefäßkontrasts auf die Gefäßdurchmessermessungen untersucht, so werden Gefäße mit einem Durchmesser von  $100\text{ }\mu\text{m}$ , welcher der häufigste Durchmesser bei den realen Untersuchungen ist, modelliert. Deren Kontraste werden über den entsprechenden realen Bereich (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, bei Venen) variiert (siehe Abb. 40).

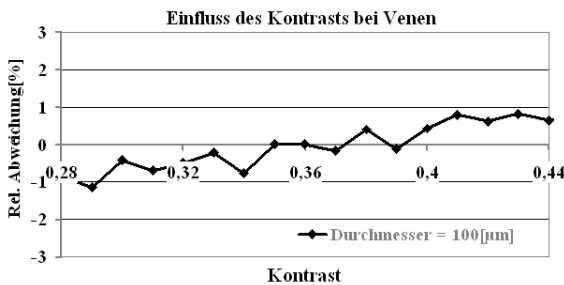


Abb. 55: Einfluss des Kontrasts bzw. des Extinktionskoeffizienten

Die relativen Abweichungen des gemessenen Gefäßdurchmessers werden bezüglich des Messwerts des Gefäßes, welches bei dem Mittelwert des Kontrastbereiches modelliert wurde, berechnet und in Abb. 55 dargestellt. Diese liegen in einem Bereich unter  $1,1\text{ }\%$ .

## Einfluss der Helligkeit

Es konnte gezeigt werden, dass die Änderungen der Hintergrundhelligkeit den Messwert abhängig vom Durchmesser beeinflussen können. Dieser Einfluss ist als quasi-periodisch zu betrachten. Abb. 56 oben stellt die relativen Abweichungen der gemessenen Durchmesser bezüglich der Helligkeitsänderungen dar. Der Einfluss auf einen Gefäßdurchmesser von

100  $\mu\text{m}$  über einen Helligkeitsbereich von 80 bis 180 Grauwerten mit einem Schritt von 1 wird in Abb. 56 links gezeigt. Zur besseren Darstellung der Quasiperiodizität werden die relativen Abweichungen bei kleinen Helligkeitsänderungen (100-105) in Abb. 56 unten dargestellt.

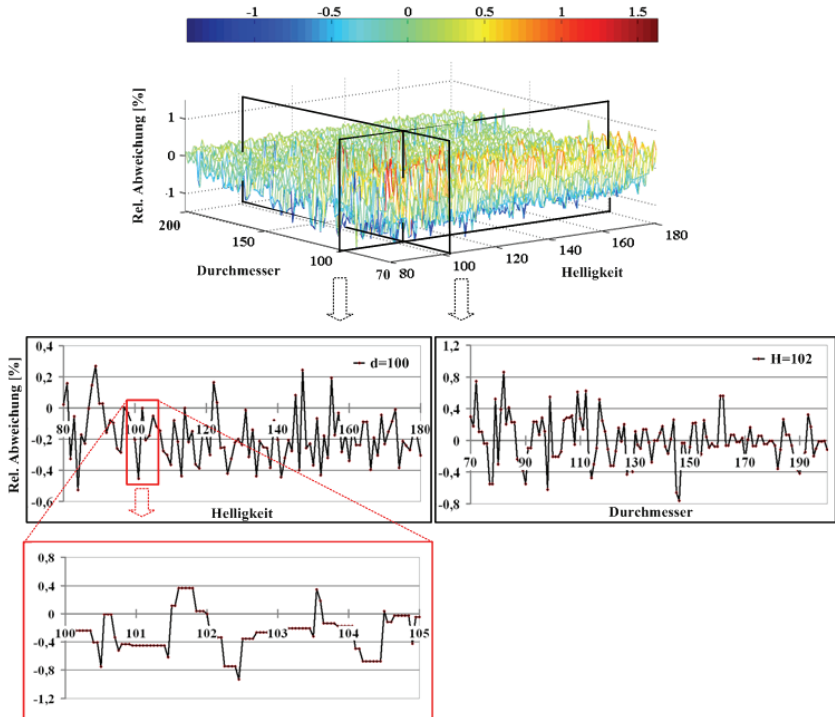


Abb. 56: Einfluss der Helligkeitsänderungen

Diese quasiperiodische Abhängigkeit hat ihre Ursache vermutlich in der Quantisierung der Helligkeitswerte in der CCD-Kamera. Einige Pixel führen einen Helligkeitssprung um einen Grauwert aus, andere aber nicht. Aufgrund der ungleichen Verteilung solcher Pixel im Helligkeitsprofil wird die Gefäßkante verzerrt und in der Folge eine Abweichung des Messwerts verursacht.

Die relative Abweichung der gemessenen Gefäße nimmt mit größerem Durchmesser ab. Aufgrund der größeren Anzahl der Pixel, welche an der Gefäßkante liegen, haben die Helligkeitssprünge hier einen geringen Einfluss auf den Kantenanstieg.

### Einfluss der optischen Auflösung

Ein Grund für die Abweichung des realen gemessenen Helligkeitsprofils vom idealen Helligkeitsprofil ist die optische Auflösung des gesamten Abbildungssystems (Gerät-Auge). Dessen Einfluss auf den gemessenen Durchmesser wird in Abb. 57 gezeigt.

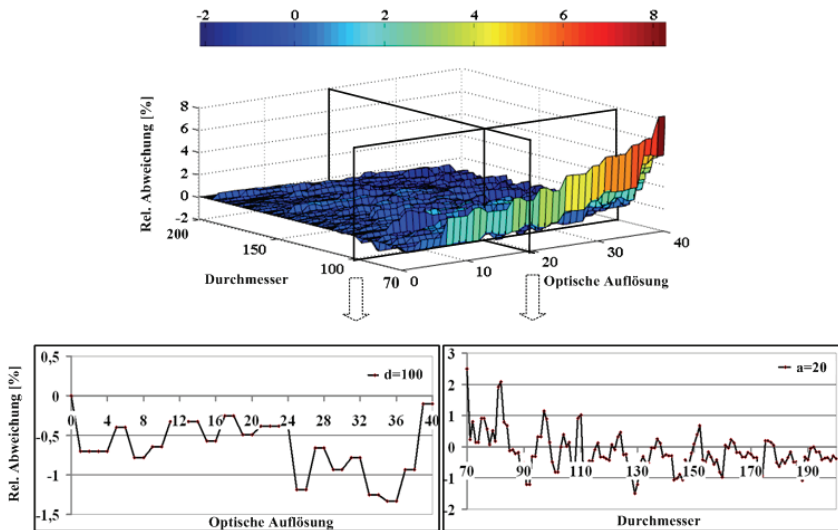


Abb. 57: Einfluss der optischen Auflösung

Bei kleinen Gefäßen ruft die optische Auflösung positive Abweichungen hervor. Diese werden mit der Zunahme des Gefäßdurchmessers kleiner (Abb. 57 rechts). Auch hier ist der Quantisierungseffekt der Helligkeit sichtbar. Abb. 57 links zeigt den Einfluss der Änderung der optischen Auflösung auf einen Gefäßdurchmesser von  $100\ \mu\text{m}$ .

## Einfluss des Offsets

Kopf- und Augenbewegungen verursachen eine kontinuierliche, unbekannte Änderung des Offsets. Deshalb ist es unter Umständen von Bedeutung, seinen Einfluss auf die Gefäßdurchmessermessungen zu kennen. Dieser wird in Abb. 58 gezeigt.

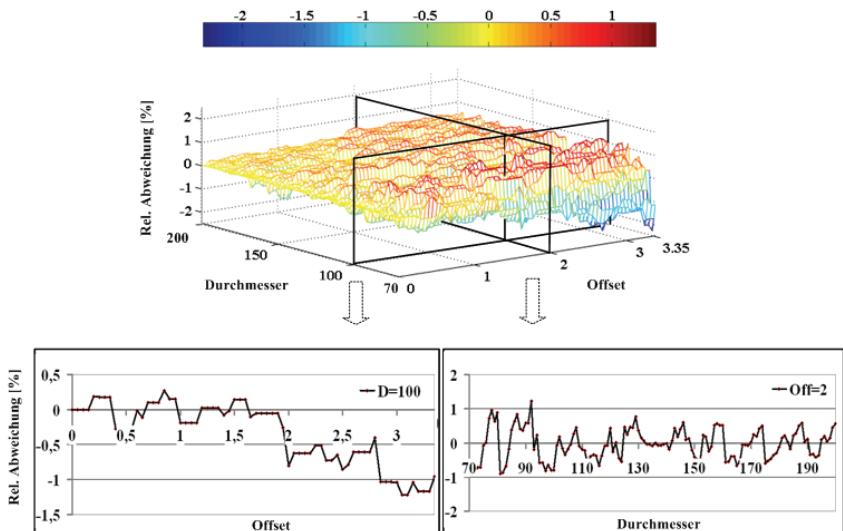


Abb. 58: Einfluss des Offsets

Die relative Abweichung der gemessenen Gefäße bezogen auf einen Offset „0“ wird mit zunehmendem Offset größer. Dieser Einfluss nimmt aber mit zunehmenden Gefäßdurchmessern ab. In der Realität wirkt der Offset immer als zufällige Fehlergröße, da die eigentliche Rasterposition nie bekannt ist. Sein Wert schwankt gleichverteilt zwischen 0 (kein Einfluss) und dem halben Pixelabstand (maximaler Einfluss).

## 7.2 Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Messmethoden

Anhand modellierter Gefäße können verschiedene Messmethoden der Gefäßdurchmesser verglichen werden.

Im Folgenden werden beispielhaft zwei Messmethoden verglichen: die im Modell integrierte automatische Messmethode und die manuelle Methode. Dafür wird ein Bildersatz mit der Parameterliste, welche in Tabelle 10 aufgelistet ist, modelliert. Damit wurden die automatischen und manuellen Messungen durchgeführt.

**Tabelle 10: Modellparameterwerte für den Bildersatz für den Vergleich**

Parameter	Werte			Einheit
	von	Schritte	bis	
Durchmesser	50	10	150	$\mu\text{m}$
Optische Auflösung	15	5	40	$\mu\text{m}$
Hintergrundhelligkeit	90	100	120	GW
Schräglage	0	10	90	Grad
Krümmung	0,5	0,5	2	1/mm
Rauschfaktor	2	1	8	-
Reflexbreite	0,1	0,1	0,5	-
Reflexintensität	0,2	0,1	0,5	-
Reflexverschiebung	0	0,05	0,2	-
Offset	0	1	3	$\mu\text{m}$
Abbildungsmaßstab	6,71x6,71			$\mu\text{m}$
Füllfaktor	1			-
Extinktionskoeffizient	60			1/cm

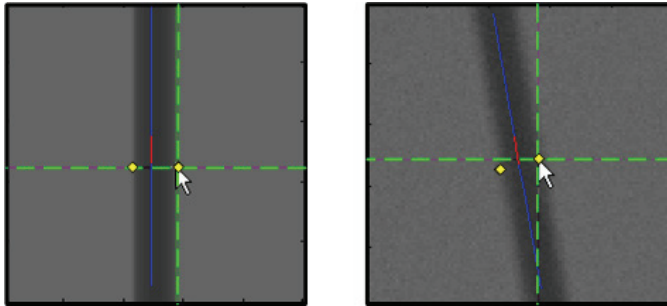
Für die Messungen werden Gefäßabschnitte mit 100x100 Pixeln erzeugt. Manuell wird mit dem Mauszeiger mit einem entsprechenden Fadenkreuz eine Kante des Gefäßabschnittes anvisiert. Es wird nach subjektivem Eindruck des Untersuchers sowohl auf die erste Gefäßkante als auch auf die gegenüberliegende Kante geklickt, dabei werden zwei gelbe Punkt angezeigt (Abb. 59).

Der euklidische Abstand zwischen den zwei Punkten entspricht dann dem manuell ermittelten Gefäßdurchmesser. Gleichzeitig wird der Gefäßdurchmesser durch den integrierten Messalgorithmus automatisch bestimmt. Dabei wird die Mittellinie des Gefäßes erkannt. Es werden dann die fotometrischen Schwerpunkte der Gefäßkanten bestimmt und der Durchmesser als der Abstand dazwischen automatisch ermittelt.

Für die manuellen Messungen ist eine geeignete Auflösung auf dem Bildschirm erforderlich, da der Messabgleich am Bildschirmbild vorgenommen wird. Für die automatischen Messungen spielt die Qualität der Anzeige keine Rolle, da die Messungen stets



im Originalbild erfolgen. Im Unterschied kann die Darstellung des Gefäßabschnittsbildes auf dem Bildschirm zu gravierenden Messfehlern führen, wenn die Gefäßkanten verfälscht wiedergegeben werden.



**Abb. 59: Manuelle Messung (Abstand zwischen zwei gelben Punkten) und automatische Messung in einem Gefäßabschnittsbild von 100x100 Pixeln**

Um den Vergleich zwischen der manuellen und automatischen Messmethode durchführen zu können, sollen die generierten Gefäße mit einer gewissen Realitätsnähe modelliert werden. Manuelle Messungen (bzw. das Markieren der Messmarken auf Gefäßkanten) bei modellierten Gefäßen ohne Rauschen, Schräglage und optische Auflösung sind sehr einfach und führen daher zu sehr guten Ergebnissen, welche aber realitätsfremd sind (Abb. 59 links). Deswegen werden die Gefäße mit Schräglage, Rauschen und optischer Auflösung als Basis des Vergleiches modelliert.

### Reproduzierbarkeit der Messmethoden

Als Vergleichsmaß wird die Reproduzierbarkeit, welche dem Kehrwert der Standardabweichung der gemessenen Durchmesser entspricht, angenommen [40]. Unter Reproduzierbarkeit versteht man hier die Übereinstimmung verschiedener Messwerte, welche mit den Messmethoden anhand der modellierten Gefäße unter unterschiedlichen Messbedingungen bzw. Modellparametern erreicht werden. Durch die modellierten Gefäße kann die Reproduzierbarkeit der Messmethoden bezüglich der Messbedingungen isoliert bestimmt werden. Außerdem können die Durchmesserbereiche, in denen die Reproduzierbarkeit optimale Werte erreicht, ermittelt werden.

Abb. 60 zeigt die Reproduzierbarkeit beider Methoden bei unterschiedlichen Durchmessern anhand der Änderung der optischen Auflösung des Messsystems (Auge-Gerät) von 14 bis 40  $\mu\text{m}$ .

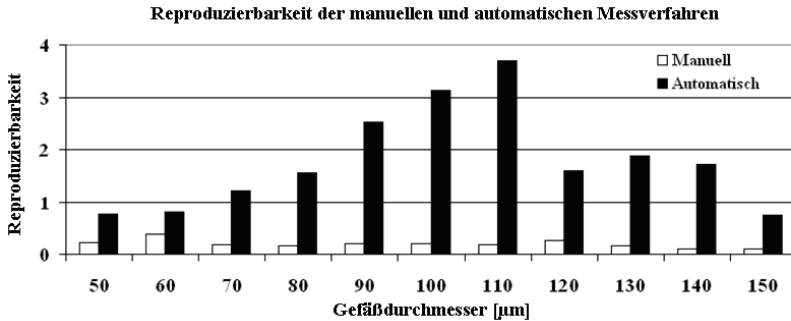


Abb. 60: Reproduzierbarkeit der Messmethoden bei unterschiedlichen Durchmessern

Es kann also festgestellt werden, dass die automatische Messmethode bei unterschiedlicher optischer Auflösung eine bessere Reproduzierbarkeit als die manuelle Methode hat. Die automatische Messmethode misst in mittleren Durchmesserbereichen besser als in den kleineren und größeren Bereichen. Dagegen zeigt die manuelle Messmethode eine fast gleiche Reproduzierbarkeit bei allen untersuchten Gefäßdurchmessern.

Tabelle 11: Reproduzierbarkeit der Messmethoden bei unterschiedlichen Messbedingungen bzw. Modellparametern

Modellparameter	Mittlere Reproduzierbarkeit	
	Manuell	Automatisch
Offset	0,2337	3,4350
Helligkeit	0,1559	2,7690
Krümmung	0,1458	2,4986
Rauschen	0,1361	1,5560
Optische Auflösung	0,1680	1,1122
Reflexbreite	0,2124	0,9450
Schräglage	0,1640	0,6382
Reflexverschiebung	0,2163	0,5627
Reflexintensität	0,2520	0,4880
<b>Mittelwert</b>	<b>0,18713</b>	<b>1,5560</b>

Wird die Reproduzierbarkeit der Messmethoden bei allen Gefäßdurchmessern untersucht, dann kann man anhand der Tabelle 11 die beeinflussenden Parameter auf jede Messmethode gemäß dem Reproduzierbarkeitswert bestimmen. Dabei wird die mittlere Standardabweichung als Mittelwert der Standardabweichungen aller Durchmesser berechnet.

Nach Tabelle 11 ist festzustellen, dass die Reproduzierbarkeit der automatischen Messmethode bei allen Messbedingungen besser ist. Dabei sind die Reproduzierbarkeiten der manuellen Messungen bei allen Modellparametern fast gleich, dagegen zeigt die automatische Messmethode unterschiedliche Reproduzierbarkeitswerte.

Die Reflexstreifen verschlechtern beispielsweise die Reproduzierbarkeit der automatischen Messmethode, wogegen die Änderungen der Helligkeit und des Offsets nur einen kleinen Einfluss auf die Messergebnisse bzw. auf die Reproduzierbarkeit haben.

Schließlich kann die Reproduzierbarkeit der Messmethoden bei allen Durchmessern und Messbedingungen als der Mittelwert der Reproduzierbarkeiten beschrieben werden. Dadurch kann der Vergleich zwischen den Messmethoden quantifiziert werden. In diesem Fall ist die Reproduzierbarkeit der automatischen Messmethode deutlich besser als die der manuellen Messmethode.

## 8 Schlussfolgerungen und Ausblick

### Schlussfolgerungen

Zur Evaluierung sowie zum Vergleich von Messalgorithmen für die retinale Gefäßanalyse bezüglich wesentlicher systematischer und zufälliger Fehlerquellen wurde das PC-gestützte Gefäßabbildungsmodell eingesetzt. Der zu testende automatische Messalgorithmus greift auf die generierten Gefäßbilder mit vorgegebenen Durchmessern zu und bestimmt die Gefäßdurchmesser als Messwerte. Aus der Differenz wurde der systematische Fehler der automatischen Messmethode ermittelt. Weiterhin wurden die Einflüsse der zufälligen Änderungen der Messbedingungen in der Realität auf die Messungen anhand des Gefäßmodells quantifiziert und systematisch simuliert.

Durch ausreichende Untersuchungen auf realen Fundusbildern wurden die Wertebereiche der Modellparameter bestimmt; damit können Simulationen für reale Messbedingungen durchgeführt werden. Dies macht das Modell und damit durchgeführte Simulationen realitätsnah. Zudem zeigt der Vergleich des Zusammenhangs (Kontrast-Durchmesser) zwischen modellierten und realen retinalen Gefäßen eine gute Übereinstimmung. Voraussetzung dafür ist jedoch die Verwendung eines geeigneten Beleuchtungsfilters.

Bei der Modellierung wurde der Streukoeffizient des Lichts im Blut vernachlässigt. Aus diesem Grund wurden die Wertebereiche des Gefäßkontrasts bezüglich des Durchmessers, welche von der Streuung beeinflusst werden können, aus realen Fundusbildern bestimmt. Innerhalb dieser Bereiche zeigten die anhand des Modells durchgeführten Untersuchungen, dass der Einfluss der Änderungen des Gefäßkontrasts auf die Messergebnisse bei der automatischen Messmethode unter 1,1 % liegt.

Weiterhin konnte bei Untersuchungen am automatischen Messalgorithmus festgestellt werden, dass Reflexstreifen auf retinalen Gefäßen bzw. deren Intensität, Breite und Lage den größten beeinflussenden Parameter darstellen. Deswegen muss bei einem Fundusaufnahmesystem beachtet werden, dass die retinalen Gefäße möglichst ohne Reflexstreifen aufgenommen werden. Überschreiten Breite und Intensität der Reflexstreifen einen bestimmten Wert, muss das entsprechende Gefäß von der Messung ausgeschlossen werden. Dieser Schwellwert kann mit Hilfe des Modells für den jeweiligen verwendeten Messalgorithmus bestimmt werden.

Ein weiteres Beispiel betrifft die Messung von Gefäßen mit einem Durchmesser kleiner als 70  $\mu\text{m}$ . Aufgrund schlechter optischer Auflösung des gesamten Systems (Auge - Funduskamera) sowie schlechter Kontraste (z. B. erhöhte Streulichtentstehung im vorderen Augenabschnitt) kann der Gefäßdurchmesser mit einem großen relativen Fehler gemessen werden. Infolgedessen muss das Alter des Patienten betrachtet werden, da sich die optischen

Eigenschaften – z. B. durch Trübung der Augenmedien - mit zunehmendem Alter verschlechtern. Durch Simulationen mit dem Gefäßmodell können für den Gefäßkontrast untere und obere Grenzen bestimmt werden, innerhalb welcher die untersuchten Messalgorithmen zuverlässig arbeiten.

Außerdem sind Augenbewegungen die Ursache für eine Vielzahl von zufälligen Fehlern. Deren Einflüsse auf Messalgorithmen können durch Modellparameter quantifiziert werden.

Durch die Untersuchung des Einflusses der Modellparameter auf einen Messalgorithmus (siehe Beispiel anhand des automatischen Messalgorithmus in 7.1.2) können die Parameterbereiche so bestimmt werden, dass die Reproduzierbarkeit bzw. Standardabweichung der Messungen eine gewisse Grenze nicht unterschreitet (siehe Anhang Abbildung 9). Mit Hilfe der so erhaltenen Parameterbereiche können Rückschlüsse auf das Verhalten eines Messalgorithmus unter realen Messbedingungen gezogen werden (Praxiseinsatz).

Es wurde gezeigt, dass automatische Messungen mit dem integrierten Messalgorithmus bezüglich der Reproduzierbarkeit zuverlässiger als die manuelle Messmethode sind (siehe 7.2). Beim verwendeten automatischen Messalgorithmus liegt dabei das Maximum der Reproduzierbarkeit bei Gefäßen mit mittlerem Durchmesser, was bei realen Untersuchungen kleiner und großer Gefäße berücksichtigt werden muss (siehe Abb. 60).

## **Ausblick**

Das Abbildungsmodell, welches zur Evaluierung der Messverfahren zur Bestimmung retinaler Gefäßdurchmesser bzw. zur retinalen Gefäßanalyse verwendet werden kann, lässt Raum für weitere Entwicklungen. So kann das Modell selbst erweitert werden, um die Gefäßabbildung noch realitätsnäher modellieren zu können. Dabei würde beispielsweise eine numerische Modellierung der Reflexstreifen hinsichtlich der realen beeinflussenden Parameter eine Verbesserung des Modells bewirken. Außerdem könnte das Modell erweitert werden, um die gleichzeitige Untersuchung von mehr als zwei Parametern zu ermöglichen, da auch in der Realität alle Parameter frei veränderbar sind; dieser Ansatz konnte aber aufgrund zeitlicher Beschränkungen in der vorliegenden Arbeit noch nicht umgesetzt werden.

Außerdem ist die Schaffung eines Messstandards bzw. Messprotokolls anhand des Modells zur Kalibrierung von Messverfahren, welche über ein definiertes Interface (5.3) mit dem Gefäßmodell kommunizieren, möglich. Eine Anforderung eines solchen Messstandards wäre z. B. das Erreichen einer bestimmten Reproduzierbarkeit in einem zuverlässigeren Arbeitsbereich.

Weiterhin könnte man ein Gefäßmodell auch unter einem anderen Gesichtspunkt generieren. Eine Möglichkeit dafür wäre eine durchgängig energetische Betrachtung, wobei die gesamten Streuungsprozesse mittels Monte Carlo-Methode simuliert werden könnten.

Zum andern können weitere Verbesserungen an den Messverfahren anhand des Gefäßmodells entwickelt werden, wodurch Parameterabhängigkeiten berechnet werden können.

Durch derartige Entwicklungen und Untersuchungen könnte das Gefäßmodell um weitere wichtige Aspekte erweitert werden.

## 9 Literaturverzeichnis

- [1] W. Vilser, K. Münch, K. Saleh, C. Kassner, B. U. Seifert, and G. Henning, "Vessel model for the validation of retinal vessel analysis", *Proceedings of the Biomedizinische Technik* 49 (2004), Ergänzungsband 2, S. 816-817. (Beiträge zur 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2004), Ilmenau.
- [2] R. F. Schmidt, F. Lang, and G. Thews, *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Heidelberg: Springer 2005.
- [3] S. Grewe, *Auswertung von Mehrfachsignalen bei der optischen Achsenlängenmessung*. Würzburg, Dissertation, Bayerische Julius-Maximilians-Universität 2005.
- [4] A. Abdel Saber, *Leckage der Papille bei gesunden Probanden und Glaukompatienten mittels Scanning-Laser-Ophthalmoskop-Videofluoreszenzangiographie*. Aachen, Dissertation, Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule 2002.
- [5] M. Hammer, S. Leistritz, L. Leistritz, and D. Schweitzer, "Light paths in retinal vessel oxymetry", *IEEE Trans. Biomed Eng.*, vol. 48, pp. 592-598, 2001.
- [6] D. Schweitzer, M. Hammer, J. Kraft, E. Thamm, E. Königsdörffer, and J. Strobel, "In Vivo Measurement of the oxygen Saturation at the normal Human Eye", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 46, pp. 1454-1465, 1999.
- [7] M. H. Smith, K. R. Denninghoff, A. Lompadó, and W. Hillman, "Effect of multiple light paths on retinal vessel oximetry", *Appl. Opt.*, vol. 49, pp. 1183-1193, 2000.
- [8] F. C. Delori and K. P. Pflibsen, "Spectral reflectance of the human ocular fundus", *Appl. Opt.*, vol. 28, pp. 1061, 1989.
- [9] O. Brinckmann-Hansen and O. Engvold, "Microphotometry of the blood column and light streak on retinal vessels in fundus photographs", *Acta Ophthalmologica*, vol. 179 pp. 9-19, 1986.
- [10] A. Kreiker, "Über die Entstehungsweise des Lichtreflexes auf den Netzhautgefäßen", *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, vol. 72, pp. 621-628, 1924.
- [11] F. Dimmer, "Die ophthalmoskopischen Lichtreflexe der Netzhaut," *Franz Deuticke*, pp. 70-110, 1891.
- [12] O. Brinckmann-Hansen and H. Heier, "Theoretical relations between light streak characteristics and optical properties of retinal vessels", *Acta Ophthalmologica*, vol. 179, pp. 33-37, 1986.

- [13] O. Brinchmann-Hansen and O. Engvold, "The light streak on retinal vessels I. A theoretical modelling of the reflex width", *Acta Ophthalmologica*, vol. 179, pp. 38-45, 1986.
- [14] O. Brinchmann-Hansen and O. Engvold, "The light streak on retinal vessels II. A theoretical modelling of the reflex intensity", *Acta Ophthalmologica*, vol. 179, pp. 46-52, 1986.
- [15] W. Vilser and G. M. Lang, "Gefäßanalyse mit dem Retinal Vessel Analyzer (RVA) ", *Online Journal of Ophthalmomology* 1998.
- [16] N. Chapman, N. Witt, X. Gao, A. A. Bharath, A. V. Stanton, S. A. Thom, and A. D. Hughes, "Computer algorithms for the automated measurement of retinal arteriolar diameters", *Br J Ophthalmol*, vol. 85, pp. 74-9, 2001.
- [17] R. Conzalez and R. Woods, " Digital image processing ", *Addison Wesley*, pp. 418-420, 1992.
- [18] O. Brinchmann-Hansen and H. Heier, "Fundus photography of width and intensity profiles og the blood column and the light reflex in retinal vessels", *Acta Ophthalmologica*, vol. 179, pp. 20-32, 1986.
- [19] S. M. Rassam, V. Patel, O. Brinchmann-Hansen, O. Engvold, and E. M. Kohner, "Accurate vessel width measurement from fundus photographs: a new concept", *Br J Ophthalmol*, vol. 78, pp. 24-9, 1994.
- [20] P. H. Gergson, Z. Shen, R. C. Scort, and V. Kozousek, "Automated Grading of Venous Beading", *Computer and Biomedical Research*, vol. 28, pp. 291-304, 1995.
- [21] E. Michoud, P. Carpentier, A. Franco, and M. Intaglietta, "Two light attenuation models for automatic diameter measurement of the blood vessels", *Int J Microcirc Clin Exp*, vol. 12, pp. 157-71, 1993.
- [22] L. Zhou, M. S. Rzeszotarski, L. J. Singerman, and J. M. Chokreff, "The detection and quantification of retinopathy using digital angiograms", *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 13, pp. 619-26, 1994.
- [23] X. W. Gao, A. Bharath, A. Stanton, A. Hughes, N. Chapman, and S. Thom, "Quantification and characterisation of arteries in retinal images", *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 63, pp. 133-46, 2000.
- [24] X. W. Gao, A. Bharath, A. Stanton, A. Hughes, N. Chapman, and S. Thom, "Measurement of Vessel Diameters on Retinal Images for Cardiovascular studies", presented at MIUA'01, Birmingham, 2001.
- [25] X. W. Gao, A. Bharath, A. Stanton, A. Hughes, N. Chapman, and S. Thom, "Towards Retinal Vessel Parameterisation," presented at SPIE, 1997.



- [26] L. Gang, O. Chutatape, and S. M. Krishnan, "Detection and measurement of retinal vessels in fundus images using amplitude modified second-order Gaussian filter", *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 49, pp. 168-72, 2002.
- [27] J. Lowell, A. Hunter, D. Steel, A. Basu, R. Ryder, and R. L. Kennedy, "Measurement of retinal vessel widths from fundus images based on 2-D modeling", *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 23, pp. 1196-204, 2004.
- [28] L. D. Hubbard, R. J. Brothers, W. N. King, L. X. Clegg, R. Klein, L. S. Cooper, A. R. Sharrett, M. D. Davis, and J. Cai, "Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study", *Ophthalmology*, vol. 106, pp. 2269-80, 1999.
- [29] M. K. Ikram, F. J. de Jong, J. R. Vingerling, J. C. Witteman, A. Hofman, M. M. Breteler, and P. T. de Jong, "Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study", *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 45, pp. 2129-34, 2004.
- [30] T. Y. Wong, R. Klein, D. J. Couper, L. S. Cooper, E. Shahar, L. D. Hubbard, M. R. Wofford, and A. R. Sharrett, "Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study", *Lancet*, vol. 358, pp. 1134-40, 2001.
- [31] A. Fink, C. Kassner, W. Vilser, T. Riemer, E. Nagel, and G. Henning, "Vessel Analysis in Single Fundus Images Using Functional Imaging", 2003.
- [32] G. Garhöfer, C. Zawinka, H. Resch, P. Kothy, L. Schmetterer, and G. T. Dorner, "Reduced response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with diabetes", *Br J Ophthalmol*, vol. 88, pp. 887-91, 2004.
- [33] K. R. Denninghoff and M. H. Smith, "Optical model of the blood in large retinal vessels", *J Biomed Opt*, vol. 5, pp. 371-4, 2000.
- [34] B. U. Seifert, "Test des POG- Prüftargetes", *Forschungsbericht* 2003.
- [35] K. Saleh, A. Fink, K. Münch, G. Henning, and W. Vilser, "Validierung der retinalen Gefäßanalyse mit einem Gefäßmodell", Proceedings of the Biomedizinische Technik 49 (2004), Ergänzungsband 2, S. 826-827. (Beiträge zur 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE - BMT 2004) Ilmenau.
- [36] M. Hammer, "Photometrische Messung der Gefäßweite und der Sauerstoffsättigung " *Forschungsbericht*, 08/2003.
- [37] W. G. Zijlstra, A. Buursma, and O. W. V. Assendelft, *Visible and near infrared absorption spectra of human and animal haemoglobin, determination and application*. Netherland: VSP, 2000.
- [38] A. Fink, "Voruntersuchungen zur Realisierung eines Prüftools zur Generierung von Gefäßbildern," *Forschungsbericht*, 2004.

- [39] D. Schweitzer, L. Leistriz, M. Hammer, M. Scibor, U. Bartsch, and J. Strobel, "Calibration-free measurement of the oxygen saturation in retinal vessel of men," *Poc SPIE*, vol. 2393, pp. 210-218, 1995.
- [40] W. Vilser, *Möglichkeiten und Grenzen der retinalen Durchblutungsdiagnostik auf der Basis von Indikator Technik und Längenmessungen. Theoretische und experimentelle Untersuchungen zu einem ophthalmologischen Arbeitsplatz für die Diagnostik retinaler Durchblutungsstörungen*, Ilmenau, Habilitationsschrift, TU Ilmenau, 1992.
- [41] I. Gregor, *Resonanz-Ramanspektren Transienter Molekülzustände Stark Luoreszierender Farbstoffe*, Siegen, Dissertation, Universität Siegen, 2002.
- [42] K. Saleh, A. Fink, B. U. Seifert, G. Henning, and W. Vilser, "Extension of vessel model for the validation of retinal vessel analysis," *Proceedings of the EMBEC*, ISSN:1727-1983, Prague, 2005.

## 10 Anhang

Biologische Parameter		Technische Parameter	
Durchmesser <input type="text" value="100"/> $\mu\text{m}$	Opt. Auflösung <input type="text" value="20"/> $\mu\text{m}$	Maßstab X <input type="text" value="6.71"/> $\mu\text{m}$	
Raster <input type="text" value="1"/> $\mu\text{m}$	Hin. Helligkeit <input type="text" value="100"/> GW	Maßstab Y <input type="text" value="6.71"/> $\mu\text{m}$	
<b>Extinktionkoeffizient</b> <input checked="" type="radio"/> Per Direkteingabe <input type="text" value="0.006"/> $1/\mu\text{m}$ <input type="radio"/> Per Kontrasteingabe <input type="text" value="0.3437"/> <input type="radio"/> Per Wellenlängeingabe <input type="text" value="555"/> nm		CCD Gr. X <input type="text" value="900"/> Pixel	
		CCD Gr. Y <input type="text" value="700"/> Pixel	
		Rauschfaktor <input type="text" value="2"/>	
		Gefäßlänge <input type="text" value="30"/> Pixel	
		Profillänge <input type="text" value="40"/> Pixel	
<input checked="" type="radio"/> Vene <input type="radio"/> Arterie		<b>Füllfaktor</b> <input checked="" type="checkbox"/> Symmetrisch FF <input type="text" value="1"/>	
Extinktionkoeffizient <input type="text" value="0.006"/> $1/\mu\text{m}$ Kontrast <input type="text" value="0.29131"/>		dx <input type="text" value="0"/> $\mu\text{m}$ dy <input type="text" value="0"/> $\mu\text{m}$ dx' <input type="text" value="0"/> $\mu\text{m}$ dy' <input type="text" value="0"/> $\mu\text{m}$	
<b>Reflexstreifen</b> <input checked="" type="radio"/> Ohne Ref <input type="radio"/> Mit Ref Relative Intensität <input type="text" value="0.2"/> Relative Breite <input type="text" value="0.3"/> Rel. Verschiebung <input type="text" value="0"/>		<input checked="" type="radio"/> rechts <input type="radio"/> links	
<b>Krümmung</b> <input type="checkbox"/> Krümmung <input type="text" value="5"/> $1/\text{mm}$		<b>Schräglage</b> <input type="checkbox"/> Winkel <input type="text" value="0"/> Grad	
<input type="button" value="Anzeigen"/> <input type="button" value="Einflüsse"/> <input type="button" value="Export"/> <input type="button" value="Schließen"/>		<b>Offset</b> <input checked="" type="checkbox"/> Offx = Offy Offx <input type="text" value="0"/> $\mu\text{m}$ Offy <input type="text" value="0"/> $\mu\text{m}$	

Abbildung 1: Modellfenster-1

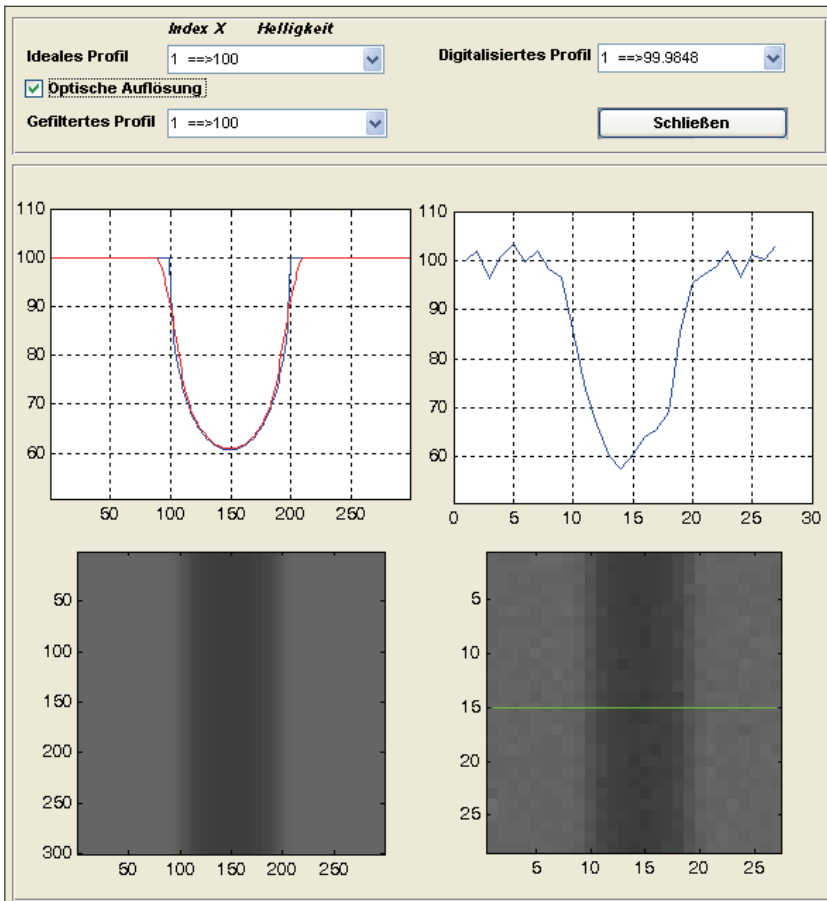


Abbildung 2: Modellfenster-2

Parameter.1		Parameter.2	
<b>Parameter.1</b> Helligkeit ▼		<b>Parameter.2</b> Durchmesser ▼	
<b>Start</b> 80		<b>Start</b> 100	
<b>Schritt</b> 10		<b>Schritt</b> 10	
<b>Ende</b> 180		<b>Ende</b> 200	
<b>Darstellung</b> <input checked="" type="radio"/> Messungen <input type="radio"/> Profile			
<b>Zähler</b> Messungsnummer 16 von 121 Messungen			
Ok Schließen			

Abbildung 3: Modellfenster-3

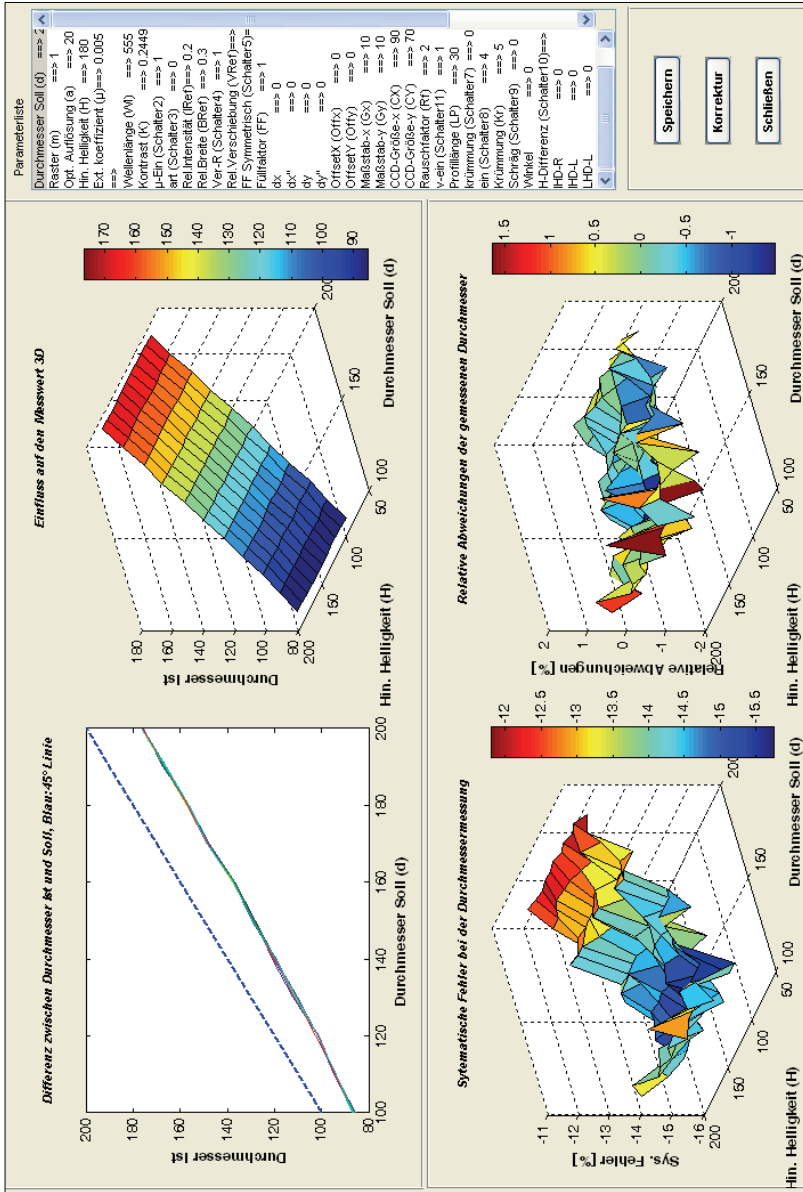


Abbildung 4: Modellfenster-4

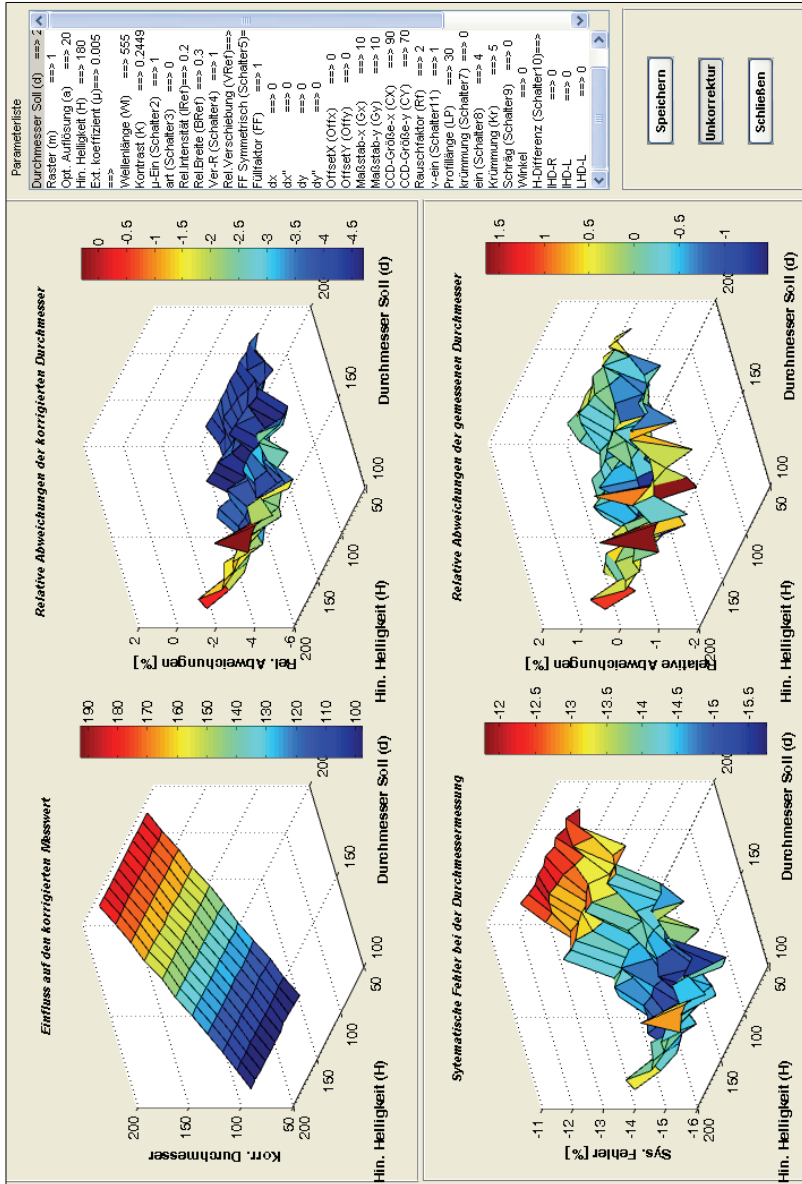


Abbildung 5: Modelloberfläche 4a

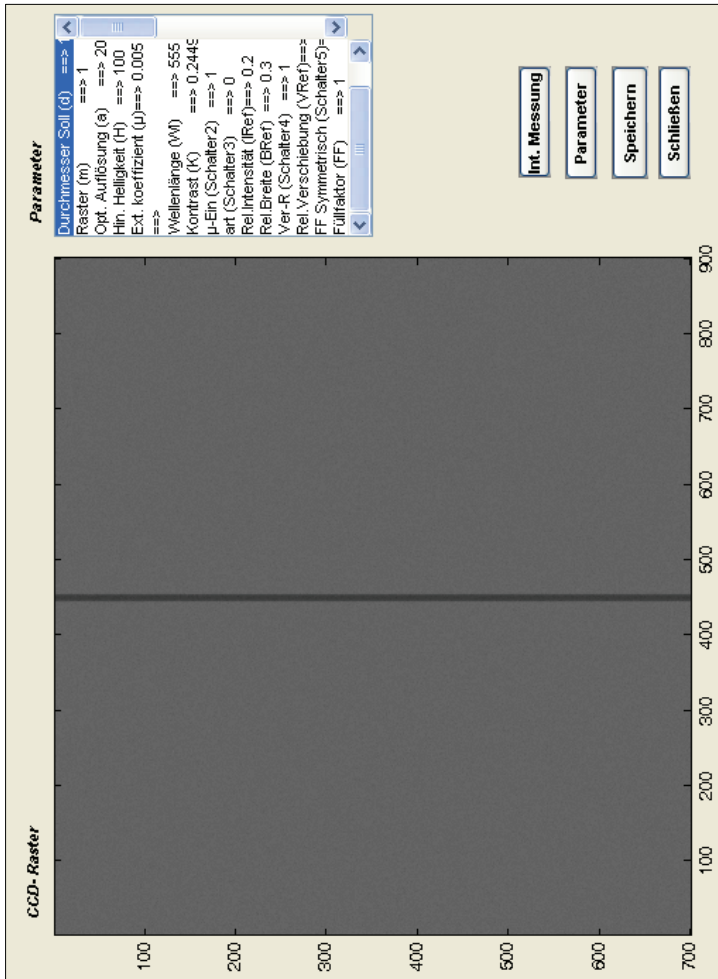


Abbildung 6: Modellfenster-5



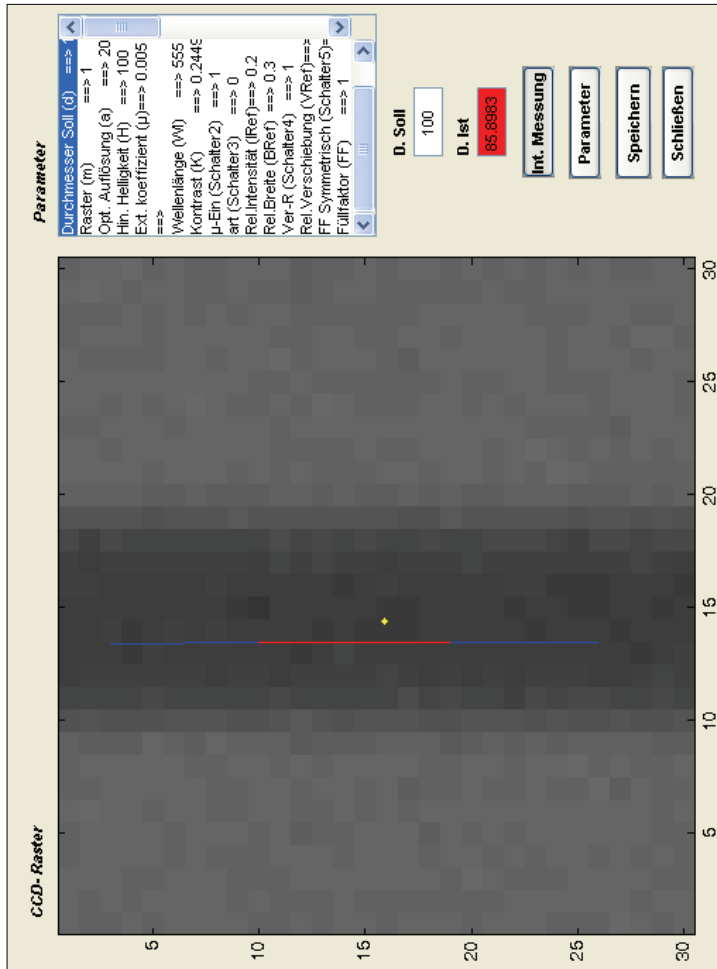


Abbildung 7: Modellfenster- 5a

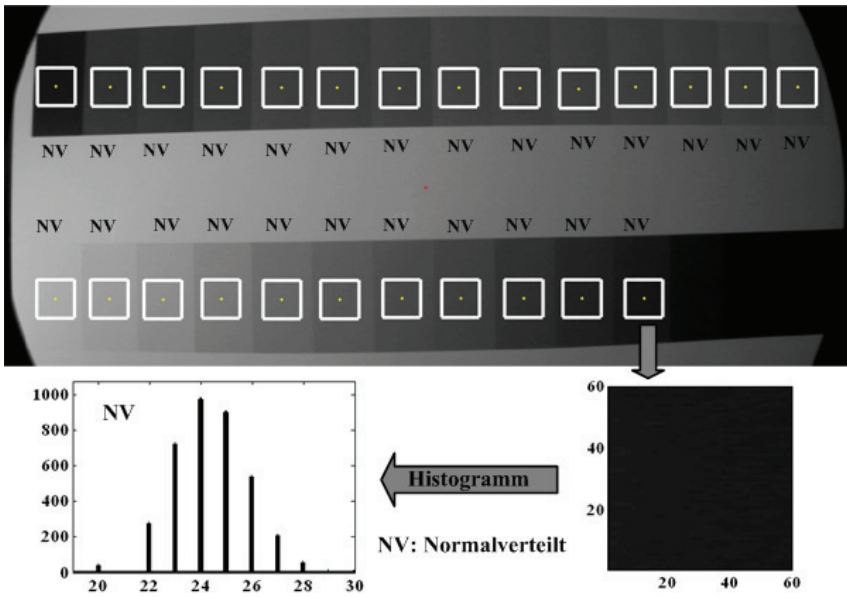


Abbildung 8: Rauschtest

Parameter	Min	MW/ Schritte	Max	m	Std. Abw.	
Helligkeit	50	<input type="text" value="66"/>	100/ 1	<input type="text" value="120"/>	180	<input type="text"/>
Opt. Auflösung	0	<input type="text" value="14"/>	20/ 0.1	<input type="text" value="40"/>	40	<input type="text"/>
<input checked="" type="radio"/> Kontrast	0.1	<input type="text" value="0.28"/>	0.4/ 0.01	<input type="text" value="0.46"/>	0.8	<input type="text"/>
<input type="radio"/> Ext. Koeffizient	0.003	<input type="text"/>	0.007/0.0001	<input type="text"/>	0.012	<input type="text"/>
Rel. Intensität	0.28	<input type="text" value="0.28"/>	0.2/0.01	<input type="text" value="0.59"/>	0.75	<input type="text"/>
Rel. Breite	0.04	<input type="text" value="0.04"/>	0.2/ 0.01	<input type="text" value="0.51"/>	0.73	<input type="text"/>
Rel. Verschiebu	0	<input type="text" value="0"/>	0.1/ 0.0	<input type="text" value="0.14"/>	0.2	<input type="text"/>
Schräglage	0	<input type="text" value="0"/>	45/ 1	<input type="text" value="90"/>	90	<input type="text"/>
Krümmung	0.5	<input type="text" value="0.5"/>	2/0.1	<input type="text" value="5"/>	5	<input type="text"/>
Offset	0	<input type="text" value="0"/>	1.35/0.01	<input type="text" value="3.35"/>	3.35	<input type="text"/>
Rauschfaktor	0	<input type="text" value="2"/>	3/ 0.1	<input type="text" value="5"/>	6	<input type="text"/>
Maßstab	4	<input type="text" value="4"/>	8	<input type="text" value="16"/>	20	<input type="text"/>
Füllfaktor	0.2	<input type="text" value="0.2"/>	0.8	<input type="text" value="1"/>	1	<input type="text"/>

Durchmesser  Gesamt m  Total Std. Abw. [%]

Abbildung 9: Berechnung der Reproduzierbarkeit bzw. Standardabweichung einer Messmethode

